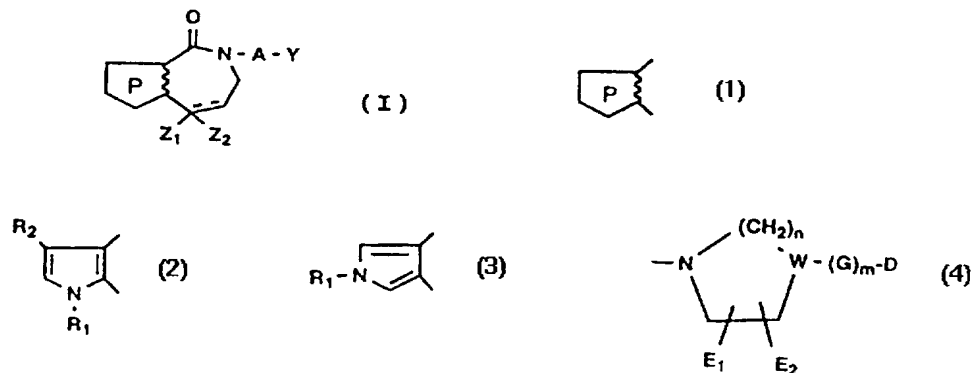




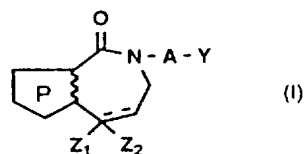
(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO97/20845	(43) 国際公開日 1997年6月12日(12.06.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03522			中西恭子(NAKANISHI, Kyoko)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市総持寺1-1-37-303 Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1996年12月2日(02.12.96)			猪俣則夫(INOMATA, Norio)[JP/JP] 〒562 大阪府箕面市桜井3-5-8 Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平7/335714 1995年12月1日(01.12.95) JP 特願平8/46928 1996年2月9日(09.02.96) JP			(74) 代理人 弁理士 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101 東京都千代田区神田佐久間町3-22 神田SKビル6階 Tokyo, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号 Osaka, (JP)			(81) 指定国 AU, CA, HU, IL, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 水野 章(MIZUNO, Akira)[JP/JP] 〒612 京都府京都市伏見区深草新門丈町17-1-811 Kyoto, (JP) 柴田 誠(SHIBATA, Makoto)[JP/JP] 〒326 栃木県足利市田中町70-2-506 Tochigi, (JP) 岩森智恵(IWAMORI, Tomoe)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市総持寺1-1-37-402 Osaka, (JP) 島本哲男(SHIMAMOTO, Tetsuo)[JP/JP] 〒565 大阪府吹田市高野台3-4-6 Osaka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書	

**(54)Title: PYRROLOAZEPINE DERIVATIVES****(54)発明の名称** ピロロアゼピン誘導体**(57) Abstract**

Pyrroloazepine derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, wherein the ring P shown by (1) means a pyrrole ring represented by (2) or (3) (where R<sub>1</sub> represents alkyl, cycloalkyl, etc., and R<sub>2</sub> represents H or alkyl); the dotted line represents the presence or absence of a bond; when the bond is present, then Z<sub>2</sub> is absent and Z<sub>1</sub> represents H; when the bond is absent, then Z<sub>1</sub> and Z<sub>2</sub> each represents H, Z<sub>1</sub> represents H and Z<sub>2</sub> represents a group represented by OR<sub>3</sub> (where R<sub>3</sub> represents H, alkyl, aralkyl, etc.), Z<sub>1</sub> and Z<sub>2</sub> each represents a group represented by SR<sub>4</sub> (where R<sub>4</sub> represents alkyl, aralkyl, etc.), or Z<sub>1</sub> and Z<sub>2</sub> are combined to represent O, a group represented by NOR<sub>5</sub> (where R<sub>5</sub> represents H, alkyl, etc.), or C<sub>2,3</sub> alkyleneedithio; A represents alkylene, alkenylene, or alkenylene; and Y represents a group represented by (4) (where W represents CH, C= or N; m is 0 or 1; n is 1, 2, or 3; G represents O, S, C=O, sulfinyl, sulfonyl, alkylene, alkenylene, acetal, etc.; E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> each represents H or lower alkyl; and D represents aromatic hydrocarbyl or heteroaryl). The compounds (I) have a potent serotonin-2 receptor antagonism, are reduced in toxicity and side effects, and are useful therapeutic agents for circulatory diseases such as ischemic heart diseases, cerebrovascular disorders; and peripheral circulatory disturbances.

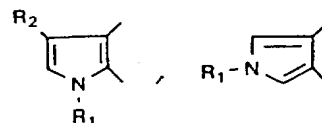
## (57) 要約

次の一般式 (I)



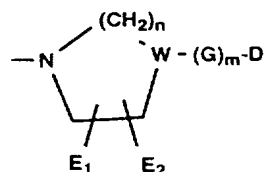
[式中、 で示される環Pは、次のピロール環、

で示される環Pは、次のピロール環、



(ここで、 $R_1$ はアルキル、シクロアルキル等、 $R_2$ は、H、アルキル)を意味し、点線は結合の存在または不存在を示す。結合が存在する場合、 $Z_2$ は存在せず、 $Z_1$ はHを示す。結合が存在しない場合、 $Z_1$ 、 $Z_2$ はH； $Z_1$ がHで $Z_2$ が基 $OR_3$

( $R_3$ はH、アルキル、アラルキル基等)； $Z_1$ と $Z_2$ がともに基 $SR_4$  ( $R_4$ はアルキル、アラルキル基等)； $Z_1$ 、 $Z_2$ が一緒になってO、基 $NOR_5$  ( $R_5$ はH、アルキル等)、 $C_2 \sim C_3$ のアルキレンジチオを示し、Aは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンを示し、Yは、基



(WはCH、C=、N、mは0、1、nは1、2、3、GはO、S、C=O、スルフィニル、スルホニル、アルキレン、アルケニレン、アセタール等)を示し、 $E_1$ 、 $E_2$ はH、低級アルキルを示し、Dは芳香族炭化水素、芳香族複素環を示す]で表わされるピロロアゼピン誘導体又はその塩が開示されている。化合物(I)は、強力なセロトニン2受容体拮抗作用を有し、毒性や副作用が低い虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系疾患の治療剤として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GB	グレートブリテン及び北アイルランド連合王国	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TG	タンザニア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン共和国
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	VN	ベトナム
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

- 1 -  
明 細 書

## ピロロアゼピン誘導体

### 技術分野

本発明は、新規なピロロアゼピン誘導体に関し、さらに詳細には、強力かつ選択性に優れたセロトニン 2 受容体拮抗作用を有し、例えば狭心症、不整脈、心筋梗塞、心不全、P T C A後の再狭窄の如き虚血性心疾患；脳梗塞、クモ膜下出血後の脳後遺症の如き脳血管障害；閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、レーノ一病、バージャー病の如き末梢循環障害；高血圧症等の予防または治療に用いられる医薬品として有用なピロロ [ 3 , 2 - c ] アゼピン誘導体及びピロロ [ 3 , 4 - c ] アゼピン誘導体、それらの塩、それらの製造法ならびにそれらを有効成分とする医薬に関する。

### 背景技術

セロトニンは血液成分である血小板に多く含まれる化合物であり、他方、中枢神経系では神経伝達物質として働いている。血小板においては、トロンボキサン A<sub>2</sub>やADP、コラーゲン等の刺激に際して放出され、血小板及び血管平滑筋細胞にあるセロトニン 2 受容体の活性化を介して種々の血小板凝集物質の放出やノルエピネフリンによる $\alpha_1$ 受容体を介した血管収縮に相乗的に働き、強い血小板凝集や血管収縮を引き起こす[ P. M. Vanhoutte, Journal of Cardiovascular Pharmacology, Vol. 17 (Suppl.5), S6-S12(1991) ]。

また、セロトニンは血管平滑筋細胞の増殖を亢進させることも知られている。[ S. Araki et al., Atherosclerosis, Vol. 83, p29-p34(1990) ]。特に、動脈硬化や心筋梗塞のように内皮細胞が損傷を受けた場合にはセロトニンの血管収縮及び血栓形成作用はさらに亢進し、心筋、脳及び末梢器官に対して血液供給を減少させ、さらには途絶させると考えられている[ P. Golino et al., The New England Journal of Medicine, vol.324, No.10, p641-p648(1991), Y. Takiguchi et al., Thrombosis and Haemostasis, vol.68(4), p460-p463(1992), A.S.We

- 2 -

yrich et al., American Journal of Physiology, vol.263, H349-H358(1992)]。

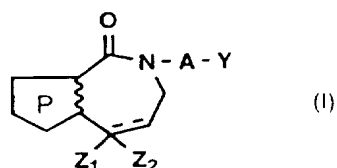
現在、セロトニンやセロトニン 2 受容体のこのような作用に着目し、セロトニン 2 受容体拮抗薬を心臓、脳及び末梢組織の虚血性疾患用薬とする試みが進みつつある。

セロトニン 2 受容体拮抗作用を有するものとして、サルボグレラートをはじめいくつかの化合物が知られているが、ピロロ [3, 2-c] アゼピン骨格、ピロロ [3, 4-c] アゼピン骨格を有するものは知られていない。また、公知のセロトニン 2 受容体拮抗作用を有するものは、活性強度、毒性・副作用などについて未だ改良すべき点が多数残っている。さらに、抗セロトニン作用と  $\alpha_1$  遮断作用を併有する薬剤は、 $\alpha_1$  遮断作用に基づく降圧作用が有する起立性低血圧、反射性頻脈などの副作用を軽減できる可能性があること、また、高血圧症が虚血性心疾患の大きなリスクファクターであることから、高血圧症、虚血性心疾患の治療、予防に極めて有力な薬剤になると考えられる。

#### 発明の開示

上記のような実情に鑑み、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、強力なセロトニン 2 受容体拮抗作用を有し、かつ、毒性・副作用も低い虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害の治療、予防に有用なピロロアゼピン誘導体を見い出した。また、本発明化合物のうちには、 $\alpha_1$  遮断作用も併有する化合物があり、副作用の少ない降圧剤等として有用であり、広く循環器系疾患の治療、予防に用い得るものであることを見い出した。

本発明は上記知見に基づくものであり、その第一の目的は次の一般式 (I)、

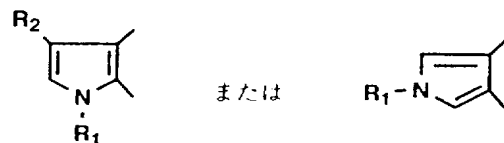


[式中、



- 3 -

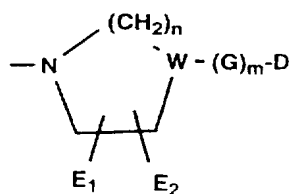
で示される環Pは、次の構造



(ここで、 $R_1$ は、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示し、 $R_2$ は、水素原子またはアルキル基を示す)で示されるピロール環を意味し、点線は結合の存在または不存在を示す。点線結合が存在する場合、 $Z_2$ は存在せず、 $Z_1$ は水素原子を示す。点線結合が存在しない場合、 $Z_1$ 、 $Z_2$ はともに水素原子； $Z_1$ が水素原子で $Z_2$ が基 $OR_3$  (ここで、 $R_3$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアルキル基を示す)； $Z_1$ 、 $Z_2$ がともに基 $SR_4$  (ここで、 $R_4$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)； $Z_1$ 、 $Z_2$ が一緒になって酸素原子、基 $NOR_5$  (ここで、 $R_5$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す) または基

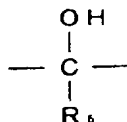


(式中、 $L$ は置換されていてもよいエチレン基または置換されていてもよいトリメチレン基を示す)のいずれかを示す。 $A$ は、アルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を示し、 $Y$ は、基

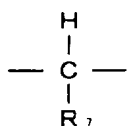


- 4 -

(ここで、WはCH、C=または窒素原子を示し、WがCHを示す場合、mは0または1、nは1または2を示し、Gは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、基



(ここで、R<sub>6</sub>は置換されていてもよいアリール基を示す)、基



(ここで、R<sub>7</sub>は水酸基、アルコキシ基またはアラルキルオキシ基を示す) または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、WがC=を示す場合、mは1、nは1または2を示し、Gは基



(ここで、二重結合はWで結合しており、R<sub>8</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す) を示し、Wが窒素原子を示す場合、mは0または1、nは2または3を示し、Gはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、または基  $-\text{CHR}_9-$  (ここで、R<sub>9</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す) を示し、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基を示し、Dは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す) を示す]

で表わされるピロロアゼピン誘導体またはその塩を提供するものである。

また、本発明の他の目的は、上記ピロロアゼピン誘導体(I)またはそれらの塩の製造法を提供するものである。

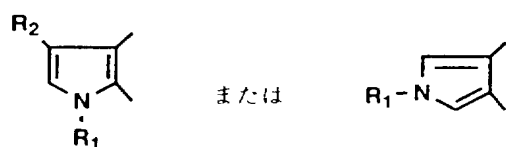
更に、本発明の別の目的は、上記ピロロアゼピン誘導体(I)またはそれらの薬理的に許容されうる塩を有効成分とする循環器系疾患の治療等に用いられる医

- 5 -

薬を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のピロロアゼピン誘導体 (I) において、環 P は次の何れかのピロール環を示す。



(ここで、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は前記した意味を有する)

このピロール環の窒素原子に結合する基  $\text{R}_1$  の好ましい例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ペンチル基等の好ましくは炭素数 1-8 の分岐していてもよいアルキル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数 3-8 のシクロアルキル基；シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等の炭素数 4-8 のシクロアルキル-アルキル基；ジフェニルメチル基、ベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7-22 のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基などの炭素数 6-14 のアリール基が挙げられる。これらの基の 1 またはそれ以上の水素原子が、それぞれフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1-4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1-4 のアルコキシ基で置換されていても良い。基  $\text{R}_1$  の中で特に好ましい例としては、メチル基、エチル基、ベンジル基およびフェニル基が挙げられる。

また、ピロール環の炭素原子に結合する基  $\text{R}_2$  の好ましい例としては、水素原子またはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ペンチル基等の好ましくは炭素数 1-8 の分岐していてもよいアルキル基が挙げられる。

一方、本発明化合物 (I) において、基 A の好ましい例としては、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、オクタメチレン基等の炭素数 2-10 の分岐していてもよいアルキレン基、2-ブテニレン基、3-ペ

- 6 -

ンテニレン基等の炭素数 4 - 10 の分岐していてもよいアルケニレン基、2-ブチニレン基、3-ペンチニレン基等の炭素数 4 - 10 の分岐していてもよいアルキニレン基が挙げられ、これらの基の 1 またはそれ以上の水素原子が、それぞれフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子で置換されていても良い。以上の基の中で、トリメチレン基、テトラメチレン基が特に好ましい。

更に、本発明化合物 (I) の基  $Z_1$  および基  $Z_2$  の好ましい例としては、点線結合が存在して  $Z_1$  が水素原子であるもの、点線結合が存在せず、 $Z_1$  と  $Z_2$  がともに水素原子であるもの、 $Z_1$  が水素原子で  $Z_2$  が基  $OR_3$  であるもの、 $Z_1$  と  $Z_2$  がともに基  $SR_4$  であるものや、 $Z_1$  と  $Z_2$  が一緒になって酸素原子、基  $NOR_5$  または基



を示すものが挙げられる。

基  $OR_3$  中の  $R_3$  の好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 の分岐していてもよいアルキル基、及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7 - 22 のアラルキル基が挙げられ、これらの基の 1 またはそれ以上の水素原子が、それぞれフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルコキシ基で置換されていても良い。これらの中で水素原子およびメチル基が特に好ましい。

また、基  $SR_4$  中の  $R_4$  の好ましい例としては、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 の分岐していてもよいアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 - 14 のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7 - 22 のアラルキル基が挙げられ、これらの基の 1 またはそれ以上の水素原子が、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルコキシ基で置換されていても良い。

さらに、基  $NOR_5$  中の  $R_5$  の好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチ



- 7 -

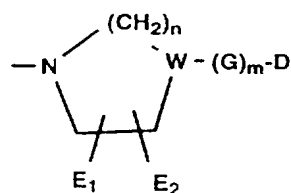
ル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 の分岐していてもよいアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 - 14 のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7 - 22 のアラルキル基が挙げられ、これらの基の 1 またはそれ以上の水素原子が、それぞれフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルコキシ基で置換されていても良い。これらの中で水素原子およびメチル基が特に好ましい。

また、基

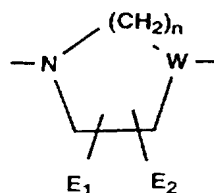


中の L の好ましい例としては、エチレン基およびトリメチレン基が挙げられ、これらの 1 またはそれ以上の水素原子が例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 - 14 のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7 - 22 のアラルキル基またはメチリデン基、エチリデン基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキリデン基で置換されていても良い。

本発明化合物 (I) において、Y は、基



(式中、D、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、G、W、m および n は前記した意味を有する)  
であり、次の式、

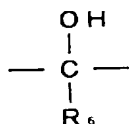


- 8 -

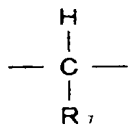
(式中、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、Wおよびnは前記した意味を有する)

で示される基(以下、「中間複素環基」という)は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びホモピペラジンから誘導される複素環基であつて、環上の2以下の水素原子がメチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1-4のアルキル基で置換されている。また、

上記中間複素環基が、ピロリジン及びピペリジンから誘導される複素環基、好ましくはピペリジン基であるときは、mは0または1であり(但し、WがC=を示す場合はmは1)、Gは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基(好ましくは炭素数1-4のアルキレン基、特に好ましくはメチレン基)、アルケニレン基(好ましくは炭素数2-5のアルケニレン基、特に好ましくは2-プロペニレン基)、基



(ここで、R<sub>6</sub>は置換されていてもよいアリール基を示す)、基



(ここで、R<sub>7</sub>は水酸基、アルコキシ基またはアラルキルオキシ基を示す)、基



(ここで、二重結合はWで結合しており、R<sub>8</sub>は、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1-4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6-14のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数7-22のアラルキル基を示し、これらの基は置換されていても良い)、または1またはそれ以上の水素原子が置換されていても良い環状もしくは非環状アセタール基を示す。

ここで、R<sub>6</sub>は、例えばフェニル基、ナフチル基などの炭素数6-14のアリー

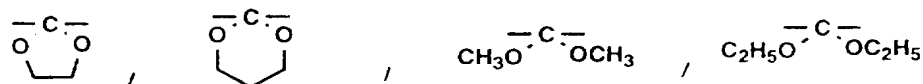
- 9 -

ル基を示し、環上の置換基としては、例えば 1 またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルコキシ基、水酸基等が挙げられる。これらの中で無置換もしくはフッ素原子で置換されたフェニル基が好ましい。

また、R<sub>7</sub>は、例えば水酸基、メトキシ基、エトキシ基などの炭素数 1 - 4 のアルコキシ基およびベンジルオキシ基、4 - フルオロベンジルオキシ基、2 - フェニルエトキシ基などの炭素数 7 - 22 の置換されていてもよいアラルキルオキシ基を示す。

更に、R<sub>8</sub>の置換基としては、例えば 1 またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルコキシ基、水酸基が、環状もしくは非環状アセタールの置換基の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数 6 - 14 のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数 7 - 22 のアラルキル基またはメチリデン基、エチリデン基等の好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキリデン基が挙げられる。

環状または非環状アセタールの例としては、



等が挙げられる。

中間複素環基がピロリジンまたはピペリジンから誘導されたものである場合の特に好ましい G としては、カルボニル基が挙げられる。

また、前記中間複素環基がピペラジン及びホモピペラジンから誘導される基、好ましくはピペラジン基であるときは、m は 0 または 1（好ましくは 0）を示し、G はカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基（好ましくは炭素数 1 - 4 のアルキレン基、特に好ましくはメチレン基）、アルケニレン基（好ましくは炭素数

- 10 -

3-6のアルケニレン基、特に好ましくは2-プロペニレン基)、基-CHR<sub>9</sub>- (R<sub>9</sub>はメチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1-4のアルキル基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6-14のアリール基及びベンジル基、フェネチル基等の炭素数7-22のアラルキル基を示す)を示す。

上記のR<sub>9</sub>は更に、例えば、1またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1-4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1-4のアルコキシ基で置換されていても良い。

上記した中間複素環基がピペラジンまたはホモピペラジンから誘導されたものである場合の好ましいGとしては、置換されていても良いフェニルメチレン基が挙げられる。

Dの好ましい例としては、1もしくはそれ以上の水素原子が置換されていても良いフェニル基または1もしくはそれ以上の水素原子が置換されていても良いナフチル基等の好ましくは炭素数6-28の芳香族炭化水素基が挙げられる。

また、Dの好ましい別の例としては、1またはそれ以上の水素原子が置換されていても良いピリジル基、ピリミジニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、インダゾリル基、インドリル基等の、好ましくは単環または二環性で同一または異なる3個以下の酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含む芳香族複素環基が挙げられる。

上記の芳香族炭化水素基あるいは芳香族複素環基の置換基の例としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メチル基、エチル基等の好ましくは炭素数1-4のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基等の好ましくは炭素数1-4のアルコキシ基；フェニル基、ナフチル基等の炭素数6-14のアリール基；ベンジル基、フェネチル基等の炭素数7-22のアラルキル基；ベンジルオキシ基等の好ましくは炭素数7-22のアラルキルオキシ基；シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基（アルコール部分の炭素数は好ましくは1-6）、低級アルキルスルホニルアミノ基（アルキル部分の炭素数は好ましくは1-4）、カルバモイル基、水酸基等が挙げられる。

これらのDのうち好ましいものとしては、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくは

- 11 -

は水酸基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンズイソチアゾリル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンズイソオキサゾリル基、及びハロゲン原子で置換されていてもよいインダゾリル基が挙げられ、特に好ましいものとしては、無置換のフェニル基またはフッ素原子、塩素原子、メトキシ基もしくは水酸基で置換されたフェニル基が挙げられる。

本発明化合物 (I) 中には、異性体が存在するものが多く含まれるが、本発明においては、これら個々のすべての異性体及びこれらの混合物を含む。

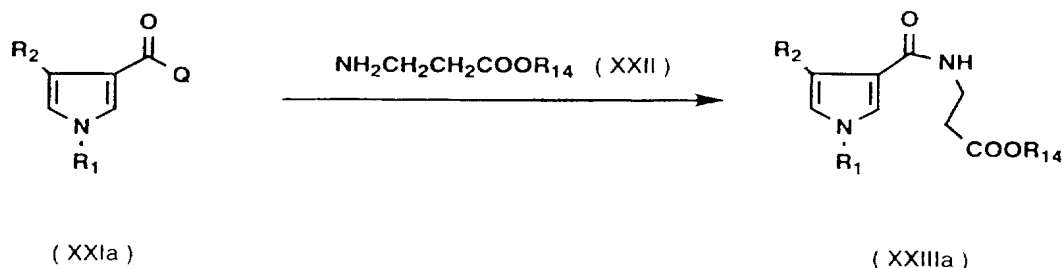
本発明のピロロアゼピン誘導体 (I) は種々の方法により製造できるが、例えば以下に示す方法のいずれか、またはその組合わせにより製造することが好ましい。

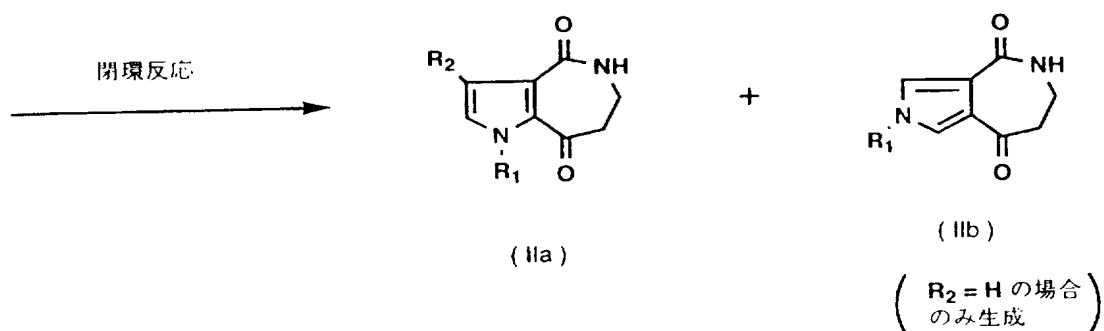
方法 1 :

出発原料として用いられるピロロアゼピン誘導体 (IIa) および (IIb) は、例えば次の方法で合成することができる。

(a) 法

次式に従い、式 (XXIa) で表わされる 1 位置換ピロール-3-カルボン酸もしくはその誘導体を一般式 (XXII) で表わされる  $\beta$ -アラニンもしくはその誘導体またはそれらの有機もしくは無機塩と反応させ、必要に応じて脱保護して一般式 (XXIIIa) で表わされる化合物を得、この化合物を閉環反応に付すことにより一般式 (IIa) で表わされる化合物が得られる。また、化合物 (XXIa) の基  $R_2$  が水素原子である場合、式 (IIb) で表わされる化合物が化合物 (IIa) と併せて製造される (以下、両者を合わせて「ピロロアゼピン誘導体 (II)」という)。

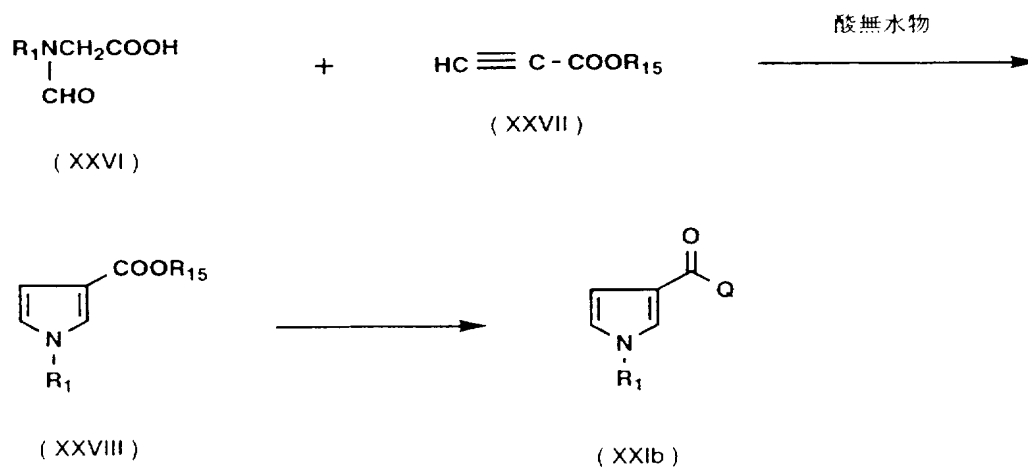




(式中、R<sub>14</sub>は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、Qは水酸基、アルコキシ基またはアミノ基と容易に交換しうる脱離基を示し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

上記反応の出発原料である一般式 (XXIa) で表わされる化合物は、種々の方法で合成できる。その一例を示すと、化合物 (XXIa) の中で R<sub>2</sub> が水素原子である化合物 (XXIb) は、下式に従い、一般式 (XXVI) で表わされる N-置換-N-ホルミルグリシンに無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物存在下、一般式

(XXVII) で表わされるプロピオール酸エステルを作用させて化合物 (XXVIII) を得た後、公知方法により変換することにより得ることができる。

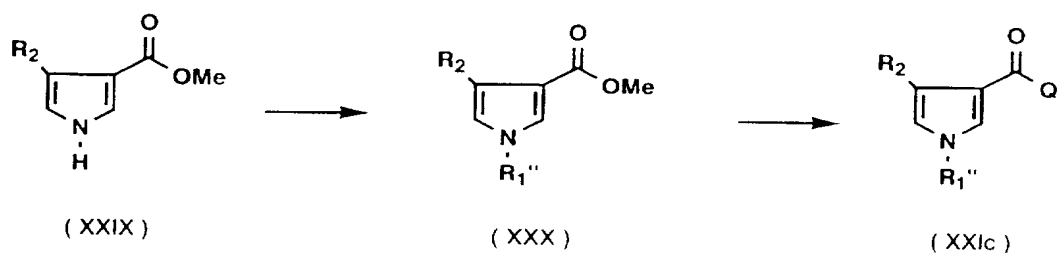


(式中、R<sub>15</sub>はアルキル基、アラルキル基またはアリール基を示し、R<sub>1</sub>およびQは前記した意味を有する)

- 13 -

ここで出発原料となる化合物 (XXVI) および化合物 (XXVII) は、公知化合物であるか公知方法に準じて製造される化合物である。また、化合物 (XXVII) の基  $R_{15}$  は、メチル基、エチル基、イソプロピル基などの分岐していてもよいアルキル基、ベンジル基などのアラルキル基またはフェニル基などのアリール基が例示され、これらの中でメチル基、エチル基が特に好ましい。さらに、酸無水物としては、無水酢酸、無水プロピオン酸などが例示され、これらの中で無水酢酸が特に好ましい。化合物 (XXVI) と化合物 (XXVII) との反応は、化合物 (XXVI) 1 モルに対して、1 モル以上の酸無水物と 1 ～ 5 モル程度の化合物 (XXVII) を加え、 $80^{\circ}\text{C}$  ～ 還流温度に加熱して 4 ～ 24 時間程度撹拌することにより行うことができる。この反応は、酸無水物（好ましくは無水酢酸）中で実施するか、またはトルエン等の反応に関与しない溶媒を加えて実施することができる。

また、1 位置換ピロール-3-カルボン酸もしくはその誘導体を得る別の方法として、下式に従い、文献 [A.M.van Leusen ら、Tetrahedron Letters, pp5337-5340 (1972)] 記載の方法により得られる化合物 (XXIX) に常法に従って、基  $R_{1''}$  を導入し、一般式 (XXX) で表わされる化合物に変換した後、公知方法により化合物 (XXIc) に変換する方法を挙げることができる。



(式中、 $R_{1''}$  はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、 $R_2$  および  $Q$  は前記した意味を有する)

上記化合物 (XXIa)、(XXIb) および (XXIc) の中の基  $Q$  におけるアミノ基と容易に交換しうる脱離基としては、例えばハロゲン原子、カルボン酸残基等が挙げられる。

また、化合物 (XXII) の基  $R_{14}$  において、カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブ

- 14 -

チル基、*t*-ブチル基等の低級アルキル基；ベンジル基、9-アンスリルメチル基等の炭素数7-20のアラルキル基のほか、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」(T.W.Greene 著；John Wiley & Sons 社)等に記載の一般に使用されている保護基を利用することができる。

また、化合物 (XXIIIa) の合成には「コンペンジウム オブ オーガニック シンセチック メソッズ (Compendium of Organic Synthetic Methods)」(WILEY-INTER SCIENCE; A Division of John Wiley & Sons 社)等に記載の多様な方法を利用することができる。その一例としては、1位置換ピロール-3-カルボン酸 (化合物 (XXIa) 中、Q=OH) と化合物 (XXII) で表わされる $\beta$ -アラニンもしくはその誘導体またはそれらの有機もしくは無機塩を、必要に応じて有機または無機塩基の存在下、ジエチルリン酸シアニド (DEPC)、ジフェニルリン酸アジド (DPPA)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、2-ヨード-1-メチルピリジニウムヨージドなどの有機化合物または四塩化ケイ素、四塩化スズ等の無機化合物で処理する方法、1位置換ピロール-3-カルボン酸を常法により酸ハロゲン化物、対称酸無水物、混合酸無水物、*p*-ニトロフェニルエステル等の活性エステル等とした後、必要に応じて有機または無機塩基の存在下、化合物 (XXII) と反応させる方法等を挙げることができる。

得られた化合物 (XXIIIa) は、必要に応じて酸もしくは塩基的作用により、または接触還元等の適当な手段によって保護基を除去した後、閉環反応に付される。この閉環反応は、化合物 (XXIIIa) をメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸または硫酸、ポリリン酸等の無機酸とともに、またはこれらに五酸化リンを加えた混合物とともに室温~170℃、好ましくは80~120℃で処理することにより行われる。

この場合、必要に応じて反応に関与しない溶媒を加えても良い。

また、閉環反応として、化合物 (XXIIIa) に必要に応じて触媒を添加した後、塩化オキサリル、塩化チオニル、臭化チオニル、臭化オキサリル、ホスゲン、三塩化リン、三臭化リン、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル等で処理して対応する



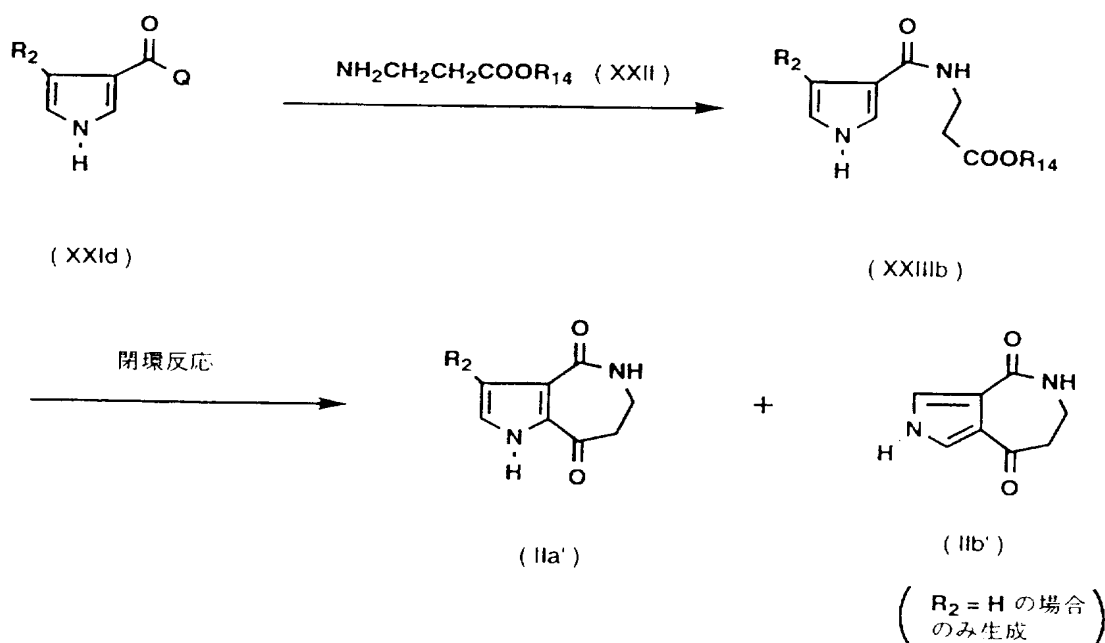
- 15 -

酸ハロゲン化物とし、これをジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ニトロメタン等の溶媒中、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、三フッ化ホウ素・エーテル錯体、四塩化スズ等のルイス酸存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で処理することによっても実施できる。上記反応において、反応条件の変更によって、化合物(IIa)及び化合物(IIb)の生成割合を変化させることが可能である。

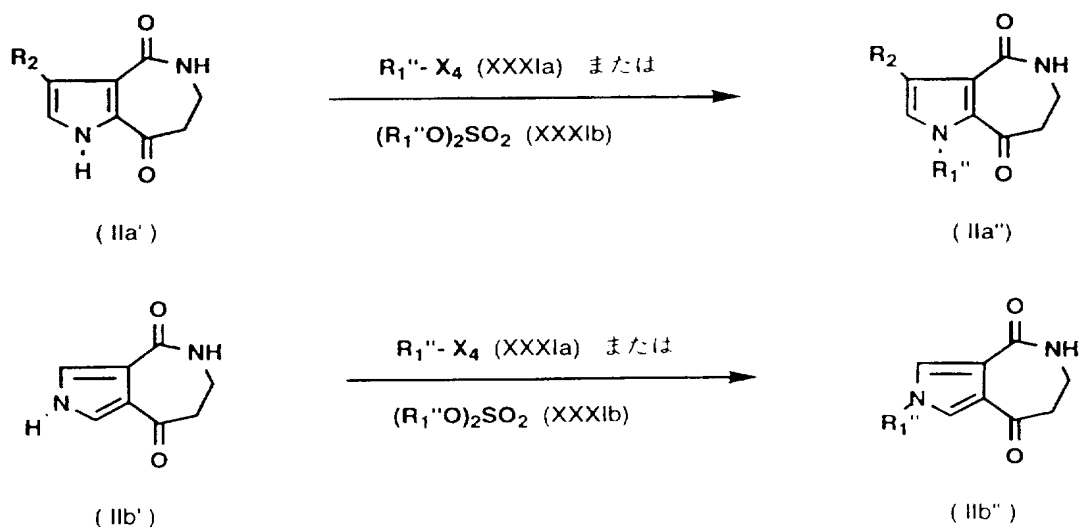
## (b) 法

ピロアゼピン誘導体(IIa)及び(IIb)の中で、基 $R_1$ がアリール基以外のものである化合物(IIa')及び(IIb')は、次式に従い得ることができる。

即ち、化合物(XXId)を原料とし、これを(a)法と同様に処理して化合物(IIa')及び化合物(IIb')を得、更にこれら化合物(IIa')及び(IIb')それぞれのピロール-N位に基 $R_1'$ を導入することにより、化合物(IIa')及び化合物(IIb')が得られる。



- 16 -



(式中、 $R_1''$ 、 $R_2$ 、 $R_{14}$ および $Q$ は前記した意味を有し、 $X_4$ は脱離基を示す)

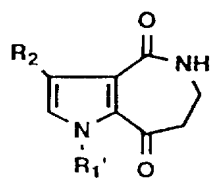
化合物(IIa')から化合物(IIa'')への変換は、化合物(IIa')を無機もしくは有機塩基で処理した後、式(XXXIa)または(XXXIb)で表わされる化合物を反応させるか、またはこれら塩基の存在下、化合物(IIa')に化合物(XXXIa)または化合物(XXXIb)を作用させることにより行われる。

化合物(XXXIa)の基 $X_4$ における脱離基としては、塩素、臭素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基のようなアールルスルホニルオキシ基等が挙げられる。また、無機もしくは有機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等が挙げられる。さらに、この反応に使用される溶媒としては、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が例示され、反応は $-20^{\circ}C$ ～還流温度で行われる。

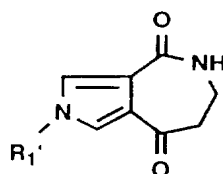
一方、化合物(IIb')から化合物(IIb'')への変換も、上記の化合物(IIa')から化合物(IIa'')への変換方法と同一条件で実施できる。

なお、上記(a)法および(b)法に準じて得られる次の一般式(XIXa)および(XIXb)

- 17 -



(XIXa)



(XIXb)

(式中、 $R_1'$ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示し、 $R_2$ は前記した意味を有する)

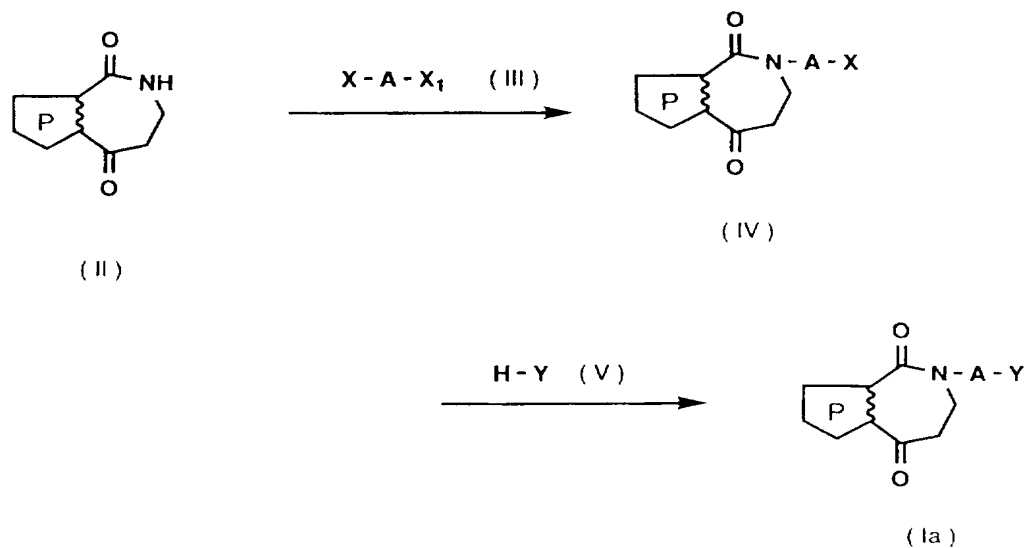
で表わされる化合物は、医薬品製造のための中間体として有用である。

## 方法 2 :

ピロロアゼピン誘導体 (I) のうち、 $Z_1$ と $Z_2$ が一緒になって酸素原子を示す化合物 (Ia) は、例えば下記に示す方法のいずれかにより合成できる。

### (a) 法

次の反応式に従い、一般式 (II) で表わされる化合物を一般式 (III) で表わされる化合物と反応させて一般式 (IV) で表わされる化合物に変換し、次いでこの化合物 (IV) に式 (V) で表わされる含窒素化合物またはその塩を反応させることにより得られる。



- 18 -

(式中、XおよびX<sub>1</sub>は同一又は異なる脱離基を示し、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物(II)から化合物(IV)への変換は、化合物(II)を無機塩基または有機塩基で処理した後、化合物(III)を反応させるか、またはこれら塩基の共存下、化合物(II)に化合物(III)を作用させることにより行われる。

化合物(III)の基X及びX<sub>1</sub>は脱離基であり、塩素、臭素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等が例示される。

また、無機塩基または有機塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウム　ビス(トリメチルシリル)アミド、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム　t-ブトキシド等が例示される。

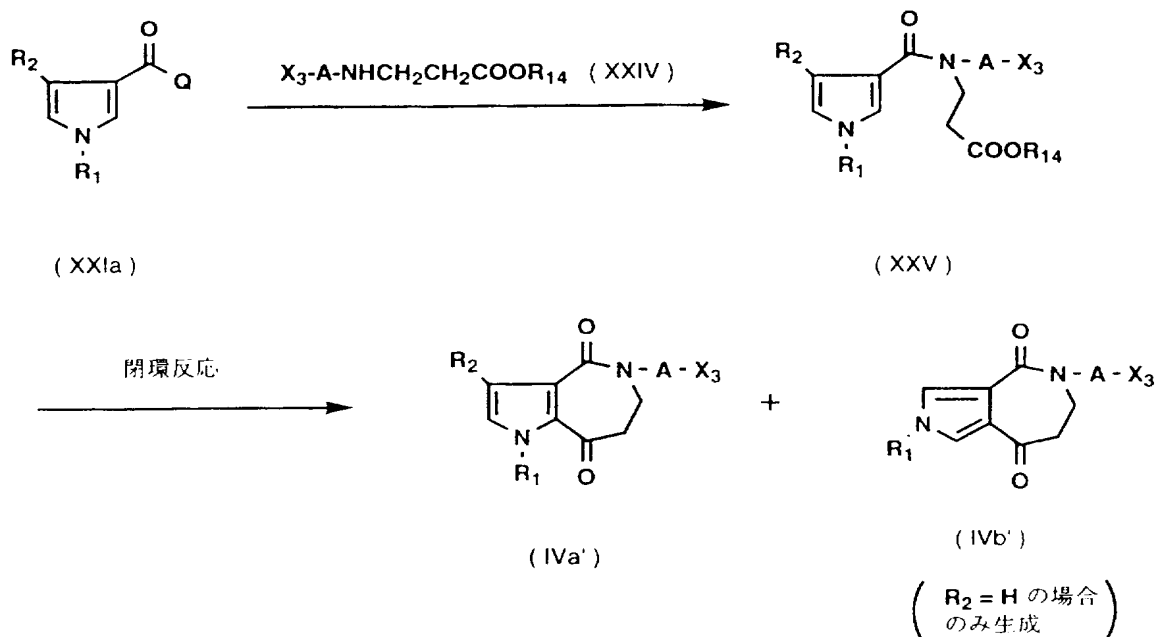
さらに、この反応に使用される溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が例示され、反応は-78℃～室温で行うことが好ましい。

上記方法は化合物(II)を原料として化合物(IV)を合成する方法であるが、化合物(IV)のうち、Xが塩素原子または臭素原子である化合物は、例えば次の(a')法や(a'')法によりピロール-3-カルボン酸またはその誘導体から、化合物(II)を経由せずに直接合成することも可能である。

#### (a')法

次式に従い、式(XXIa)で表わされる1位置換ピロール-3-カルボン酸もしくはその誘導体を一般式(XXIV)で表わされるN-置換β-アラニンもしくはその誘導体またはそれらの有機もしくは無機塩と反応させ、必要に応じて脱保護して一般式(XXV)で表わされる化合物を得、この化合物またはそれらの有機もしくは無機塩を閉環反応に付すことにより、一般式(IVa')で表わされる化合物が得られる。また、R<sub>2</sub>が水素原子を示す場合、化合物(IVb')は化合物(IVa')と併せて製造することができる(以下、化合物(IVa')および化合物(IVb')をあわせて(IV')ということがある)。

- 19 -



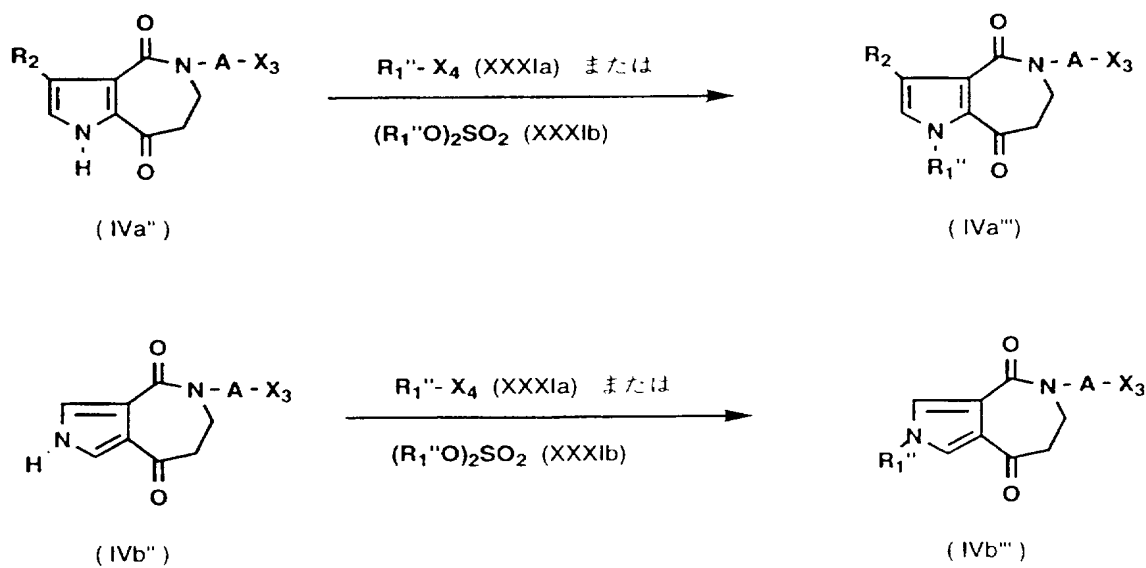
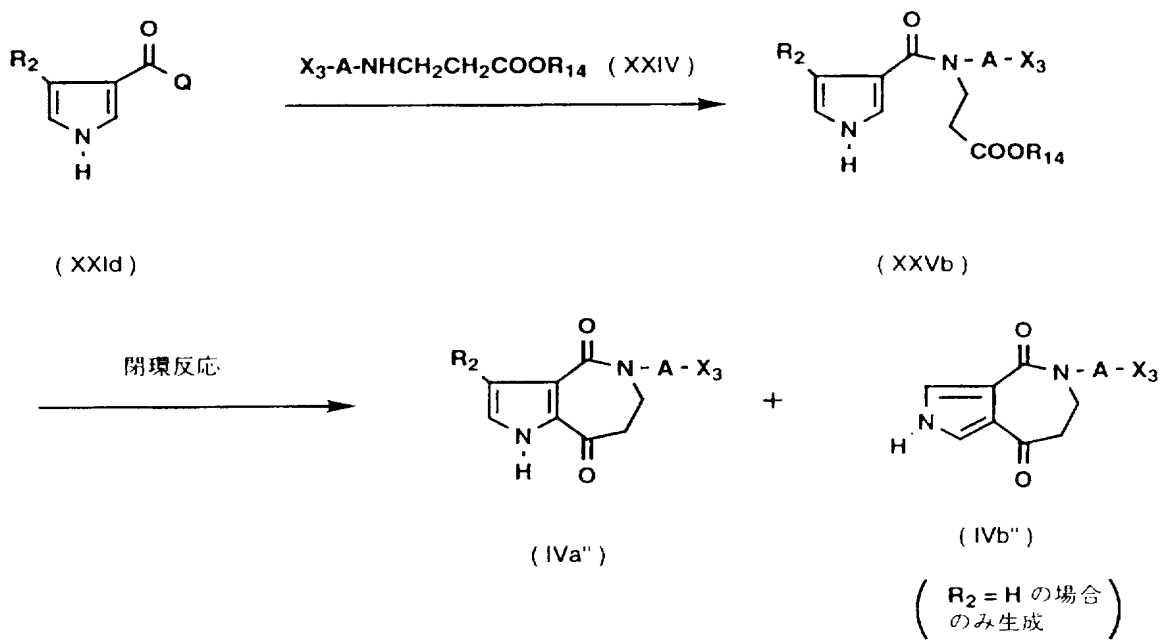
(式中、X<sub>3</sub>は塩素原子または臭素原子を示し、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>14</sub>およびQは前記した意味を有する)

上記式中、一般式 (XXIV) で表わされる化合物は、文献 [A.Fkyeratら、Tetrahedron, vol. 49., pp11237 - 11252 (1993)] 記載の方法または公知方法を参考に合成できる。また、化合物 (XXIa) から化合物 (IVa') 及び化合物 (IVb') への変換は、方法 1 (a) 法に記載の化合物 (XXIa) から化合物 (IIa) 及び化合物 (IIb) へ変換する場合と同様の条件で実施できる。

#### (a'') 法

基 R<sub>1</sub> がアリール基以外のものは、次式に従い、前記 (a') 法と同様の方法により得られる化合物 (IVa'') 及び化合物 (IVb'') のピロール-N位に、基 R<sub>1</sub>' を導入することにより、化合物 (IVa''') 及び化合物 (IVb''') が得られる (以下、化合物 (IVa''') および化合物 (IVb''') をあわせて (IV''') ということがある)。

- 20 -



(式中、A、 $\text{R}_1'''$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_{14}$ 、Q、 $\text{X}_3$ および $\text{X}_4$ は前記した意味を有する)

- 21 -

化合物(XXId)から化合物(IVa'')及び化合物(IVb'')への変換は、方法2、(a')法に記載の化合物(XXIa)から化合物(IVa')及び化合物(IVb')への変換と同一条件で実施できる。また、化合物(IVa'')から化合物(IVa''')、化合物(IVb'')から化合物(IVb''')への変換は、方法1(b)法に記載の化合物(IIa')から化合物(IIa''')、化合物(IIb')から化合物(IIb''')への変換と同様の条件で実施できる。

得られた化合物(IV)、化合物(IV')もしくは化合物(IV''')と、含窒素化合物(V)とから化合物(Ia)を製造するには、例えばメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、2-ブタノン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等の溶媒中、0℃～150℃で、化合物(IV)、化合物(IV')もしくは化合物(IV''')に含窒素化合物(V)またはその有機酸もしくは無機酸塩を反応させればよい。この反応においては、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、コリジン、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド等の有機塩基や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基を使用することができ、また、更に必要に応じ、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリを添加しても良い。

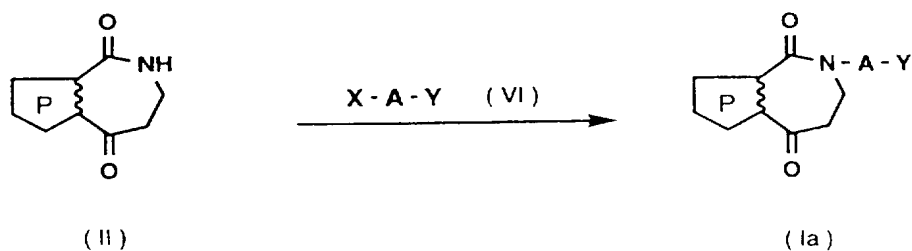
含窒素化合物(V)は何れも公知であるか、公知方法またはこれに準じた方法で容易に製造される化合物である。含窒素化合物(V)の例としては、1-フェニルピペラジン、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(3-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン、1-(2-クロロフェニル)ピペラジン、1-(3-クロロフェニル)ピペラジン、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-メタンスルホンアミドフェニル)ピペラジン、1-(4-シアノフェニル)ピペラジン、1-(4-カルバモイルフェニル)ピペラジン、1-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペラジン、1-(2-ピリジル)ピペラジン、1-(2-ピリミジニル)ピペラジン、1-ベンジルピペラジ

- 22 -

ン、1-ジフェニルメチルピペラジン、1-シンナミルピペラジン、1-ベンゾイルピペラジン、1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)ピペラジン、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン、1-(2-フロイル)ピペラジン、1-(1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペラジン、4-フェニルピペリジン、4-ベンジルピペリジン、 $\alpha, \alpha$ -ビス(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンメタノール、4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン、4-ベンゾイルピペリジン、4-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン、4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン、3-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン、4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン、4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペリジン、4-(6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジン、3-ベンゾイルピロリジン、3-(4-フルオロベンゾイル)ピロリジン、4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニル)チオ]ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニル)スルフィニル]ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン、4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチレン]ピペリジン、4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン エチレンアセタール等が挙げられる。

## (b) 法

また、化合物(Ia)は、次の反応式に従い、一般式(II)で表わされる化合物に式(VI)で表わされる含窒素化合物を作用させることによっても得られる。



(式中、A、環P、XおよびYは前記した意味を有する)

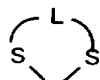


- 23 -

化合物 (II) から化合物 (Ia) への変換は、化合物 (II) を無機塩基または有機塩基で処理した後、もしくは共存下に、化合物 (VI) を作用させることにより行われる。反応条件は、方法 2、(a) 法に記載の化合物 (II) から化合物 (IV) へ変換する場合と同様である。また、化合物 (VI) は、常法に従って化合物 (III) と化合物 (V) を反応させることにより合成できる。

### 方法 3 :

ピロロアゼピン誘導体 (I) のうち、 $Z_1$  と  $Z_2$  がともに基  $SR_4$  を示すか、または  $Z_1$  と  $Z_2$  が一緒になって基

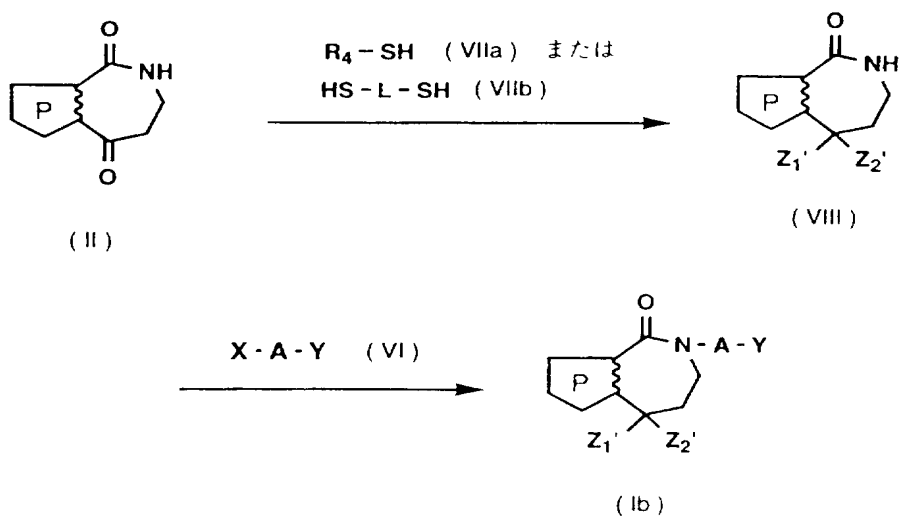


(式中、L は前記した意味を有する)

を示す化合物 (Ib) 及び (Id) は、以下のいずれかの方法により合成できる。

### (a) 法

化合物 (Ib) は、次の反応式に従い、化合物 (II) に一般式 (VIIa) または (VIIb) で表わされるチオール化合物 (以下、両者を合わせ「チオール化合物 (VII)」という) を反応させた後、含窒素化合物 (VI) を作用させることにより得られる。



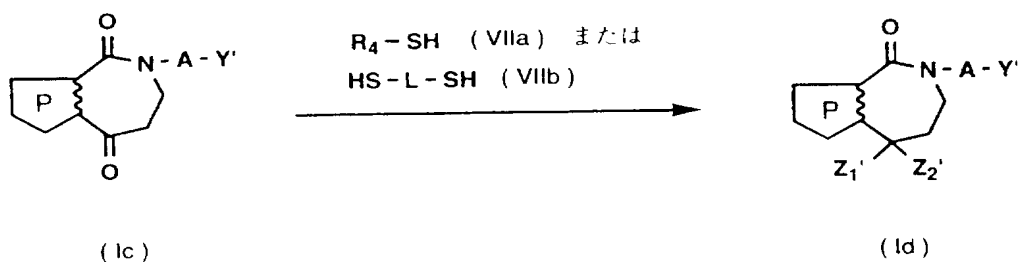
- 24 -

[式中、 $Z_1'$  および  $Z_2'$  は、ともに基  $SR_4$  (ここで、 $R_4$  は前記した意味を有する) を示すか、または、一緒になって基  $-S-L-S-$  (ここで、 $L$  は前記した意味を有する) を示し、 $A$ 、 $L$ 、環  $P$ 、 $R_4$ 、 $X$  および  $Y$  は前記した意味を有する]

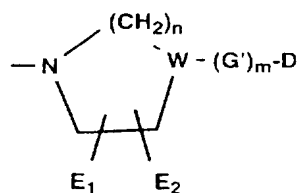
化合物 (II) から化合物 (VIII) への変換は、例えば「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」(T.W.Greene 著; John Wiley & Sons 社) 等に記載の適当な方法を選択すれば良く、その一例を示せば化合物 (II) にチオール化合物 (VII) と三フッ化ホウ素エーテル錯体をクロロホルム中で作用させる方法が挙げられる。また、化合物 (VIII) から化合物 (Ib) への変換は、方法 2、(b) 法に記載の化合物 (II) から化合物 (Ia) へ変換する場合と同様の条件で実施できる。

## (b) 法

一般式 (Id) で表わされる化合物は、次の反応式に従い、化合物 (Ic) にチオール化合物 (VII) を作用させることにより得られる。

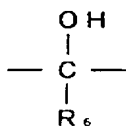


[式中、 $Y'$  は、基

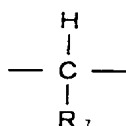


(ここで、 $G'$  は、 $W$  が  $CH$  を示す場合は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、基

- 25 -



(ここで、 $\text{R}_6$ は前記した意味を有する)、基



(ここで、 $\text{R}_7$ は前記した意味を有する) または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、 $\text{W}$ が $\text{C} =$ を示す場合は、基



(ここで、二重結合は $\text{W}$ で結合しており、 $\text{R}_8$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す)を示し、 $\text{W}$ が窒素原子を示す場合は、カルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、または基 $-\text{CHR}_9-$  (ここで、 $\text{R}_9$ は前記した意味を有する)を示し、 $\text{D}$ 、 $\text{E}_1$ 、 $\text{E}_2$ 、 $m$ および $n$ は前記した意味を有する)を示し、 $\text{A}$ 、 $\text{L}$ 、環 $\text{P}$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{Z}_1'$ および $\text{Z}_2'$ は前記した意味を有する]

出発原料となる化合物 (Ic) は、方法 2 で合成される化合物である。化合物 (Ic) から化合物 (Id) への変換は方法 3、(a) 法に記載の化合物 (II) から化合物 (VIII) へ変換する場合と同様の条件で実施できる。

#### 方法 4 :

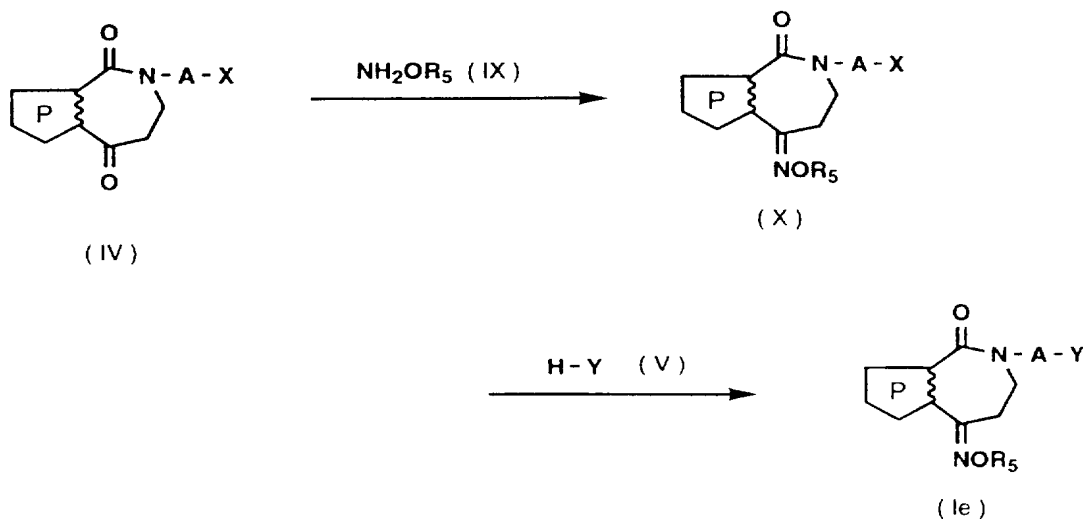
ピロロアゼピン誘導体 (I) のうち、 $\text{Z}_1$  及び  $\text{Z}_2$  が一緒になって基  $\text{NOR}_5$  を示す化合物 (Ie) 及び化合物 (If) は以下のいずれかの方法により合成できる。

#### (a) 法

化合物 (Ie) は、次の反応式に従い、一般式 (IV) で表わされる化合物にヒド

- 26 -

ロキシルアミンまたはその誘導体 (IX) もしくはそれらの塩を作用させた後、含窒素化合物 (V) を作用させることにより得られる。



(式中、A、環P、 $\text{R}_5$ 、XおよびYは前記した意味を有する)

上記の化合物 (IV) とヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (IX) との反応は、必要に応じて、ピリジン、トリエチルアミン、コリジン、酢酸ナトリウム等の有機塩基や炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の存在下実施される。ヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (IX) としては、それらの有機酸塩もしくは無機酸塩も利用することができる。

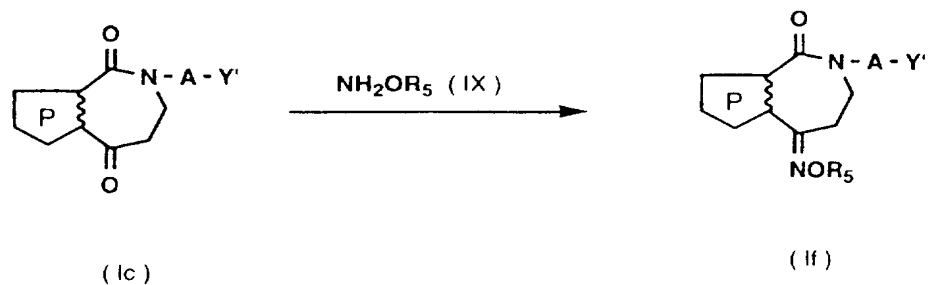
この反応は、必要に応じて適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用い、 $0^\circ\text{C}$ ～還流温度、好ましくは $0^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ で行われる。

また、得られた化合物 (X) から化合物 (Ie) への変換は、方法2、(a) 法に示した化合物 (IV) から化合物 (Ia) への変換と同様の条件で実施できる。

#### (b) 法

化合物 (If) は次の反応式に従い、化合物 (Ic) にヒドロキシルアミンまたはその誘導体 (IX) もしくはそれらの塩を作用させることにより得られる。

- 27 -



(式中、A、環P、 $\text{R}_5$ および $\text{Y}'$ は前記した意味を有する)

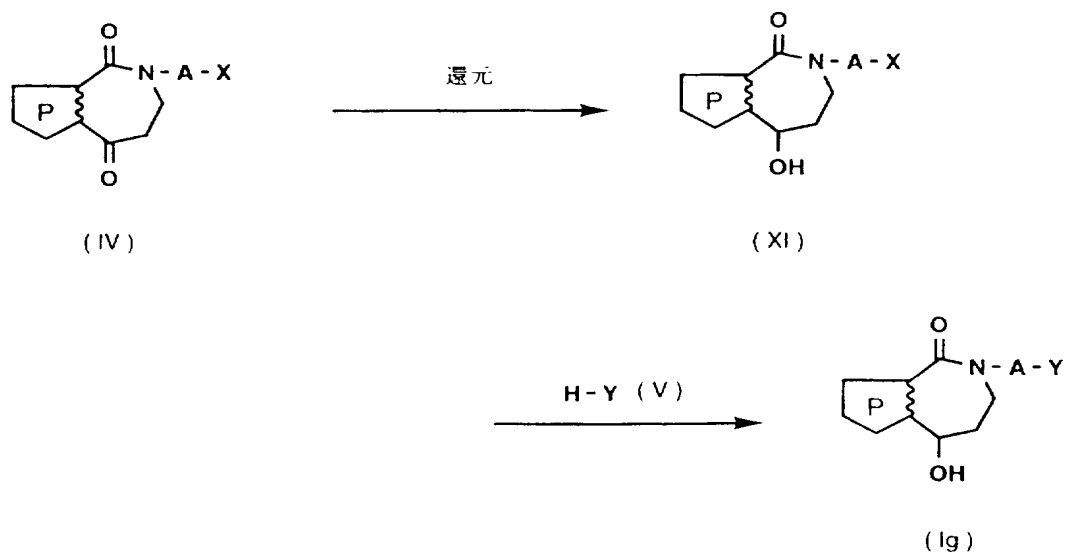
化合物(1c)から化合物(1f)への変換は、方法4、(a)法に示した化合物(IV)から化合物(X)への変換と同様の条件で実施できる。

#### 方法 5:

ピロロアゼピン誘導体(I)のうち、 $\text{Z}_1$ が水素原子で $\text{Z}_2$ が水酸基で表わされる化合物(1g)及び化合物(1h)は以下のいずれかの方法により合成できる。

#### (a) 法

化合物(1g)は、次の反応式に従い、一般式(IV)で表わされる化合物を還元した後、含窒素化合物(V)を作用させることにより得られる。



- 28 -

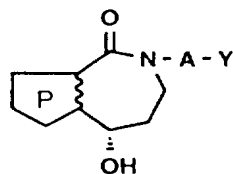
(式中、A、環P、XおよびYは前記した意味を有する)

化合物(IV)から化合物(XI)への変換は、化合物(IV)を水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ボラン等の還元剤を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～還流温度、好ましくは、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～室温で処理するか、または触媒存在下、水素ガスで処理することにより行なわれる。

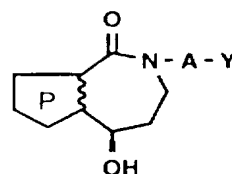
さらに、化合物(XI)から化合物(Ig)への変換は、方法2、(a)法に示した化合物(IV)から化合物(Ia)への変換と同様の条件で実施できる。

(a') 法

化合物(Ig)の光学活性体である化合物(Ig/ $\alpha$ -OH)および(Ig/ $\beta$ -OH)



(Ig/ $\alpha$ -OH)



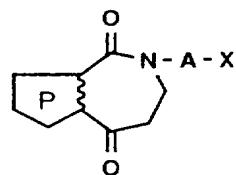
(Ig/ $\beta$ -OH)

(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

は、方法5、(a)法で示した、化合物(IV)から化合物(XI)への還元工程で不斉還元を行うことにより、選択的に合成することができる。

不斉還元の方法として、種々の方法が適用できるが、代表的な例として、オキサザボロリジン-ボラン還元試薬を用いる方法が挙げられる。

光学活性体である化合物(Ig/ $\alpha$ -OH)および(Ig/ $\beta$ -OH)は一般式(IV)

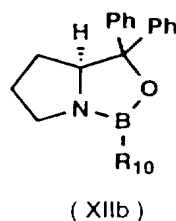
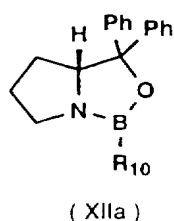


(IV)

(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

- 29 -

で表される化合物を一般式 (XIIa) または (XIIb) (以下、両者を合わせて化合物 (XII) という)



(式中、R<sub>10</sub>は水素原子、アルキル基またはアリール基を示す)

で表される光学活性なオキサザボロリジンの存在下、ボラン還元試薬で還元した後、一般式 (V)



(式中、Yは前記した意味を有する)

を作用させることにより得られる。

上記反応において使用する光学活性なオキサザボロリジン (XII) は公知の触媒であり、製法は、文献 [E.J.Coreyら、J. Am. Chem. Soc., 109巻, 7925-7926 (1987); E.J.Coreyら、Tetrahedron Lett., 31巻, 611-614 (1990); M.P.DeNinnoら、Tetrahedron Lett., 31巻, 7415-7418 (1990); S.Wallbaumら、Tetrahedron : Asymmetry, 3巻, 1475-1504 (1992)] や特開平4-224556号公報等に記載されている。

光学活性なオキサザボロリジン (XII) のR<sub>10</sub>の好ましい例としては、水素原子、メチル基、n-ブチル基及びフェニル基が挙げられ、特に好ましくはメチル基が挙げられる。光学活性なオキサザボロリジン (XII) の具体的例示としては (R)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール、(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールが挙げられる。

光学活性なオキサザボロリジン (XII) は化学量論以下の量で反応物を目的生成物に変換するのに十分な量で使用され、好ましくは化合物 (IV) に対して0.05

- 30 -

～0.2当量である。

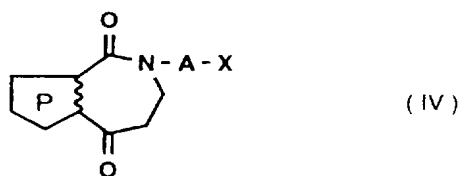
還元剤として用いるボラン還元試薬の例としてボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等が挙げられるが、特にボラン-ジメチルスルフィド錯体が好ましい。還元剤の使用量は、好ましくは化合物(IV)に対して1.5～3.0当量である。

反応は、好ましくは窒素ガスまたはアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気中で、例えばトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの溶媒中、またはこれらの混合溶媒系中、好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン中で、-20℃～室温、好ましくは-5～+5℃で行われる。

なお、反応中、ボラン還元試薬の不活化の抑制ならびに触媒の失活を防止する、あるいは光学純度の低下を抑制するため、反応系中の水分含量を極力低下させることが望ましい。その方法の一例として、反応を脱水剤の存在下で行う方法が挙げられる。好ましい脱水剤としては、モレキュラーシーブス3A、モレキュラーシーブス4A、モレキュラーシーブス5A等が例示される。

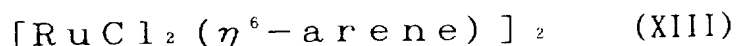
また、不斉還元法の別の例として、ルテニウム触媒不斉水素移動型不斉還元法が挙げられる。

即ち、一般式(IV)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

で表わされる化合物を一般式(XIII)



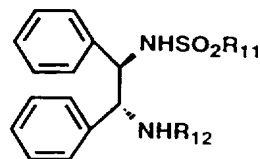
(式中、areneはベンゼン、トルエン、メシチレン、p-シメン、またはヘキサメチルベンゼンを示す)

で表わされる塩化アレーンルテニウム錯体と一般式(XIVa)または(XIVb)





(XIVa)



(XIVb)

(式中、 $R_{11}$ は1もしくはそれ以上のメチル基で置換されてもよいフェニル基または1もしくはそれ以上のメチル基で置換されていてもよいナフチル基を示し、 $R_{12}$ は水素原子またはメチル基を示す)

で表される光学活性なアミノスルホンアミド化合物から調製される光学活性なルテニウム錯体の存在下、水素源となる溶媒中で還元した後、一般式 (V)



(式中、Yは前記した意味を有する)

で表される含窒素化合物を反応させることにより得られる。

上記反応において使用する塩化アレーンルテニウム錯体 (XIII) と光学活性なアミノスルホンアミド化合物 (XIVa) または (XIVb) から調整される光学活性なルテニウム錯体は公知の触媒であり、文献 [R.Noyoriら、J. Am. Chem. Soc., 117巻, 7562-7563 (1995); R.Noyoriら、J. Am. Chem. Soc., 118巻, 2521-2522 (1996)] 等に記載されている。

塩化アレーンルテニウム錯体 (XIII) の具体的例示としてはジ- $\mu$ -クロロビス [ $\eta$ -メシチレン] クロロルテニウム(II)が挙げられる。

一方、光学活性なアミノスルホンアミド化合物 (XIVa) または (XIVb) の基  $R_{11}$  の好ましい例としては、フェニル基、p-トリル基、2,4,6-トリメチルフェニル基及び1-ナフチル基が挙げられ、特に好ましくはp-トリル基が挙げられる。また、 $R_{12}$  の好ましい例としては水素原子が挙げられる。この光学活性なアミノスルホンアミド化合物 (XIVa) または (XIVb) の具体例としては (1R, 2R) - N - (p-トリルスルホニル) - 1,2-ジフェニルエチレンジアミン、(1S, 2S) - N - (p-トリルスルホニル) - 1,2-ジフェニルエチレンジ

- 32 -

アミンが挙げられる。

光学活性なルテニウム錯体は化学量論以下の量で反応物を目的生成物に変換するのに十分な量で使用され、好ましくは化合物 (IV) に対して 0.005 ~ 0.02 当量である。

不斉還元反応は、ギ酸ートリエチルアミンの共沸混合物と必要に応じて適当な溶媒との混合系中、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミドとの混合系中で行うか、あるいは、触媒量の水酸化ナトリウム存在下、2-プロパノール中で行うことができるが、好ましくはギ酸ートリエチルアミンの共沸混合物とテトラヒドロフランとの混合系、または、ギ酸ートリエチルアミンの共沸混合物とジクロロメタンとの混合系中で行われる。

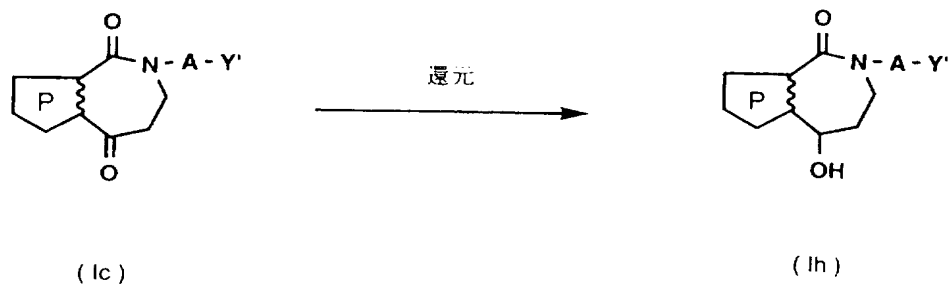
また反応は室温 ~ 60 °C で、好ましくは室温で行われる。

さらに、その他の方法として、光学活性なイリジウム錯体触媒 (A. Pfaltz ら、*Helv. Chim. Acta.*, 74 巻, 232 (1991) 等に記載) を用いる水素移動型不斉還元反応: 光学活性なルテニウム錯体触媒 (R. Noyori ら、*Tetrahedron Lett.*, 32 巻, 4163-4166 (1991); R. Noyori ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 117 巻, 2675-2676 (1995)); R. Noyori ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 117 巻, 10417-10418 (1995) 等に記載)、光学活性なロジウム錯体触媒 (J. Bakos ら、*J. Organomet. Chem.*, 197 巻, 85 (1980) 等に記載)、光学活性なイリジウム錯体触媒 (H. Takaya ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 115 巻, 3318 (1993) 等に記載) 等を用いる不斉水素化反応: 光学活性なジイソピノカンフェニルクロロボランを用いた不斉還元 (H. C. Brown ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 110 巻, 1539-1546 (1988) 等に記載): 光学活性な B I N A L - H を用いた不斉還元 (R. Noyori ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 101 巻, 3129-3131 (1979)、R. Noyori ら、*J. Am. Chem. Soc.*, 106 巻, 6709-6716 (1984) 等に記載) 等の方法が例示される。

#### (b) 法

化合物 (Ih) は、次の反応式に従い、化合物 (Ic) で表わされる化合物を還元することにより得られる。

- 33 -

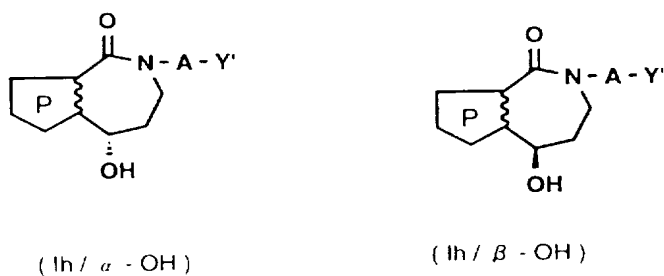


(式中、A、環PおよびY'は前記した意味を有する)

化合物(Ic)から化合物(Ih)への変換は、方法5、(a)法に示した化合物(IV)から化合物(XI)への変換と同様の条件で実施できる。

(b')法

化合物(Ih)の光学活性体である化合物(Ih/ $\alpha$ -OH)および(Ih/ $\beta$ -OH)



(式中、A、環PおよびY'は前記した意味を有する)

は、方法5、(b)法で示した、化合物(Ic)から化合物(Ih)への還元工程で不斉還元を行うことにより、選択的に合成することができる。

不斉還元の方法として、種々の方法が適用できるが、代表的な例として、オキサザボロリジン-ボラン還元試薬を用いる方法が挙げられる。反応は、ボラン還元試薬を化合物(Ic)に対して4.0~7.0当量に増量し、方法5、(a')法で示した条件と同様の条件で実施すれば良い。

また、不斉還元法の別の例として、ルテニウム触媒水素移動型不斉還元法が挙げられる。反応は、方法5、(a')法で示した条件と同様の条件で実施すれば良い。

- 34 -

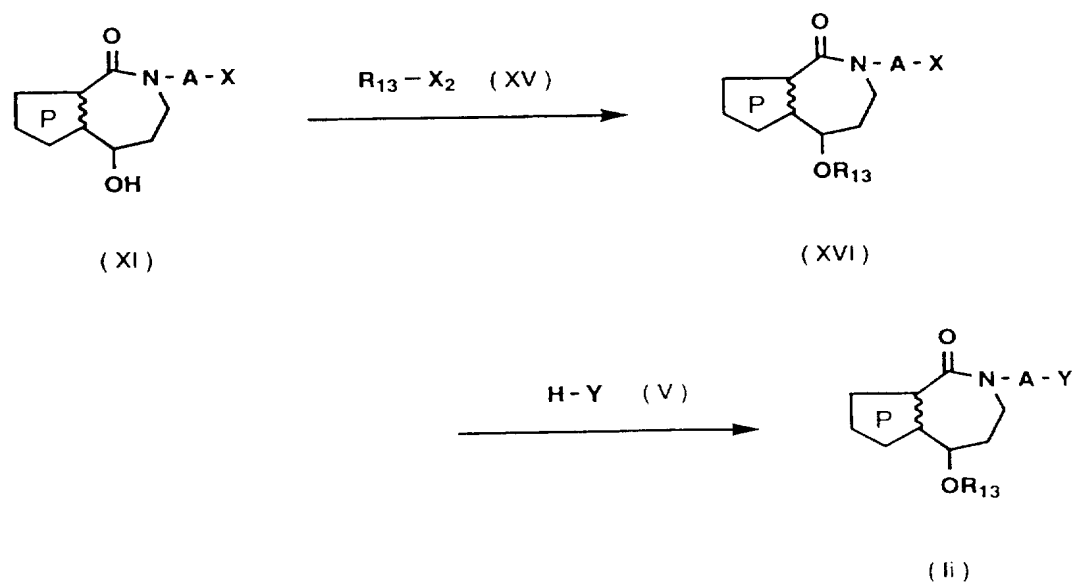
さらに、方法5、(a')法で示した、光学活性なイリジウム錯体触媒を用いる水素移動型不斉還元反応：光学活性なルテニウム錯体触媒、光学活性なロジウム錯体触媒、光学活性なイリジウム錯体触媒等を用いる不斉水素化反応：光学活性なジイソピノカンフェニルクロロボランを用いた不斉還元：光学活性なBINOL-Hを用いた不斉還元等の方法も適用することができる。

#### 方法 6：

ピロロアゼピン誘導体 (I) のうち、 $Z_1$ が水素原子で $Z_2$ が基 $OR_{13}$ を示す化合物 (Ii) は、例えば以下のいずれかの方法により合成できる。

#### (a) 法

化合物 (Ii) は、次の反応式に従い、一般式 (XI) で表わされる化合物に一般式 (XV) で表わされる化合物を反応させて化合物 (XVI) とし、次いでこの化合物 (XVI) に一般式 (V) で表わされる含窒素化合物を反応させることにより得られる。



(式中、 $R_{13}$ は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいア

- 35 -

ラルキル基を示し、 $X_2$ は脱離基を示し、A、環P、XおよびYは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物(XI)から化合物(XVI)への変換は、化合物(XI)を無機塩基または有機塩基で処理した後、もしくは、これらの塩基の共存下に化合物(XI)に化合物(XV)を作用させることにより行われる。

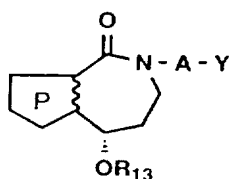
化合物(XV)の基 $X_2$ は、脱離基であり、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

また、上記反応において使用される無機塩基または有機塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムt-ブトキシド等が例示される。さらに、この反応に使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、トルエン等が例示され、反応は $-78^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で行われる。

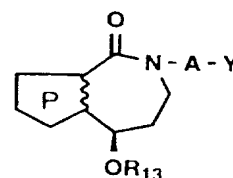
化合物(XVI)から化合物(Ii)への変換は、方法2、(a)法の化合物(IV)から化合物(Ia)への変換と同様の条件で実施できる。

#### (a') 法

化合物(Ii)の光学活性体である化合物(Ii/ $\alpha$ -OR<sub>13</sub>)および(Ii/ $\beta$ -OR<sub>13</sub>)



(Ii/ $\alpha$ -OR<sub>13</sub>)

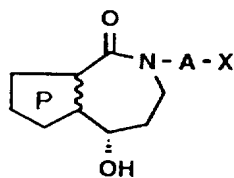
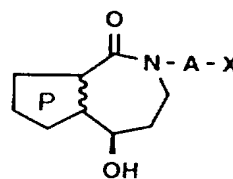


(Ii/ $\beta$ -OR<sub>13</sub>)

(式中、A、環P、R<sub>13</sub>およびYは前記した意味を有する)

は、方法6、(a)法で示した方法において、化合物(XI)にかえてそれぞれ化合物(XI/ $\alpha$ -OH)および(XI/ $\beta$ -OH)

- 36 -

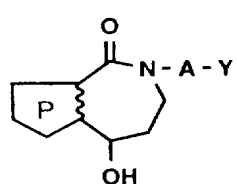
(XI /  $\alpha$  - OH)(XI /  $\beta$  - OH)

(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

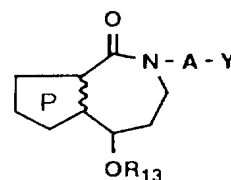
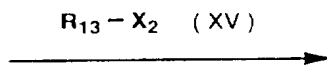
を出発原料とすることにより製造することができる。化合物 (XI /  $\alpha$  - OH) および (XI /  $\beta$  - OH) は、方法5、(a')法で示した方法に従い、化合物 (IV) を不斉還元することにより得られる化合物である。

#### (b) 法

次の反応式に従い、一般式 (Ig) で表わされる化合物に化合物 (XV) を作用させることにより化合物 (Ii) が得られる。



(Ig)



(Ii)

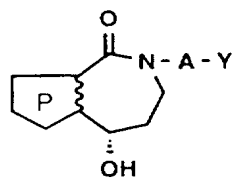
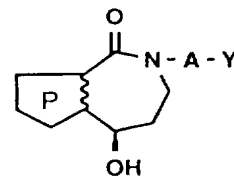
(式中、A、環P、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{X}_2$ およびYは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物 (Ig) から化合物 (Ii) への変換は、方法6、(a)法の化合物 (XI) から化合物 (XVI) への変換と同様の条件で実施できる。

#### (b') 法

化合物 (Ii) の光学活性体である化合物 (Ii /  $\alpha$  -  $\text{OR}_{13}$ ) および (Ii /  $\beta$  -  $\text{OR}_{13}$ ) は、方法6、(b)法で示した方法において、化合物 (Ig) にかえてそれぞれ化合物 (Ig /  $\alpha$  - OH) および (Ig /  $\beta$  - OH)

- 37 -

(Ig /  $\alpha$  - OH)(Ij /  $\beta$  - OH)

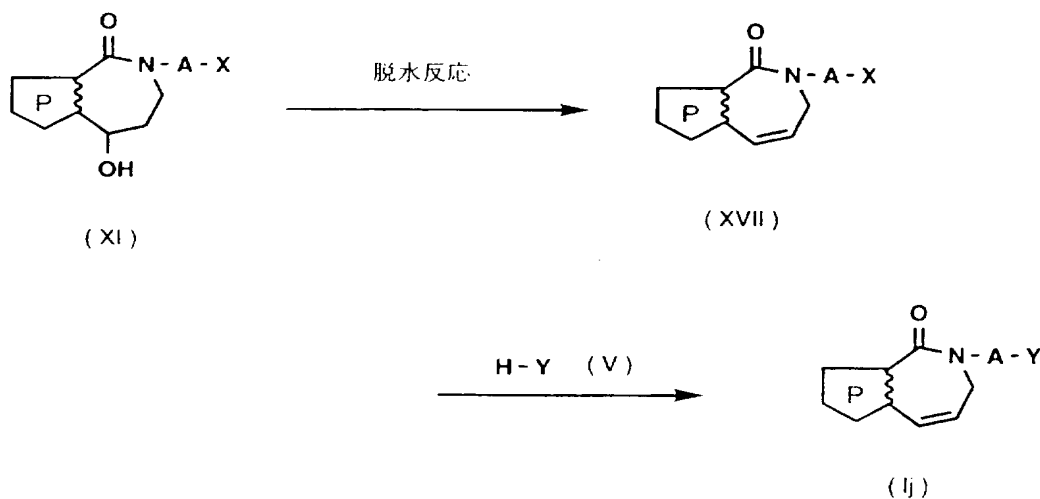
(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
を出発原料とすることにより製造することができる。

#### 方法 7 :

ピロロアゼピン誘導体 (I) のうち、点線結合が存在し、Z<sub>1</sub>が水素原子で表わされる化合物 (Ij) は、以下のいずれかの方法により合成できる。

#### (a) 法

次の反応式に従い、一般式 (XI) で表わされる化合物を脱水処理して一般式 (XVII) で表わされる化合物とした後、これに含窒素化合物 (V) を作用させることにより化合物 (Ij) が得られる。



(式中、A、環P、XおよびYは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物 (XI) から化合物 (XVII) への変換は、化合物 (XI) に必要に応じて水、メタノール、エタノール、酢酸エチル、クロロホルム、トル

- 38 -

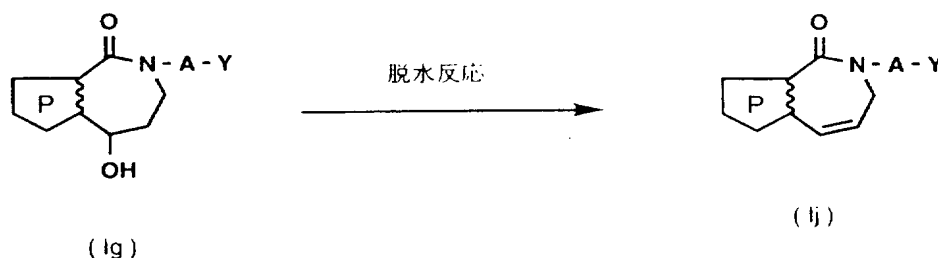
エン等の溶媒を加え、塩化水素、臭化水素、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の酸により、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim$ 室温で処理することにより得られる。

また、化合物(XI)に必要な応じてジクロロメタン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、三塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等とトリエチルアミン、ピリジン、コリジン等の塩基を作用させても化合物(XVII)に変換することができる。

化合物(XVII)から化合物(Ij)への変換は、方法2、(a)法の化合物(IV)から化合物(Ia)への変換と同様の条件で実施できる。

#### (b) 法

次の反応式に従い、一般式(Ig)で表わされる化合物を脱水処理することにより化合物(Ij)が得られる。



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物(Ig)から化合物(Ij)への変換は、方法7、

(a)法の化合物(XI)から化合物(XVII)への変換と同様の条件で実施できる。

#### 方法 8 :

ピロロアゼピン誘導体(I)のうち、Z<sub>1</sub>とZ<sub>2</sub>がともに水素原子を示す化合物(Ik)は以下のいずれかの方法により合成できる。

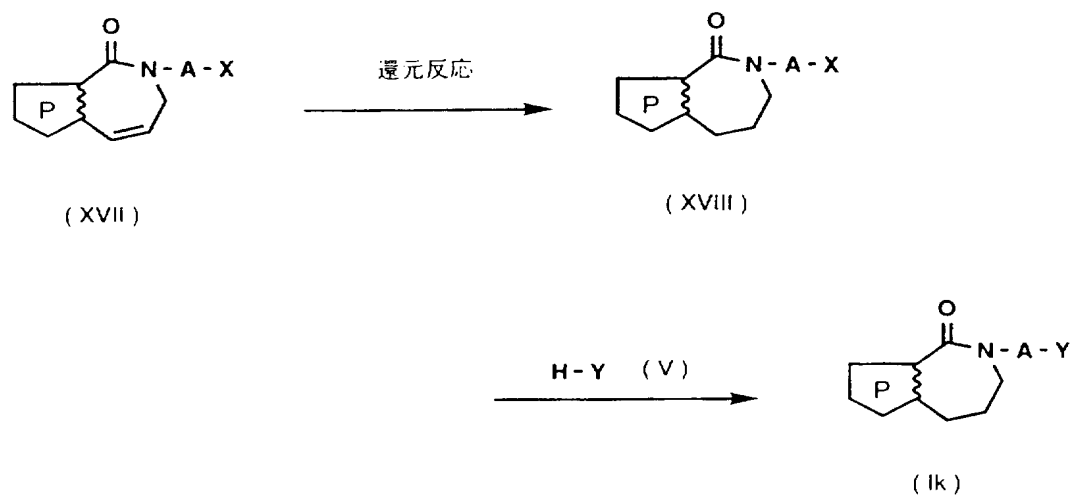
#### (a) 法

次の反応式に従い、一般式(XVII)で表わされる化合物を還元して一般式(XV



- 39 -

III) で表わされる化合物とした後、これに含窒素化合物 (V) を反応させることにより化合物 (Ik) が得られる。



(式中、A、環P、XおよびYは前記した意味を有する)

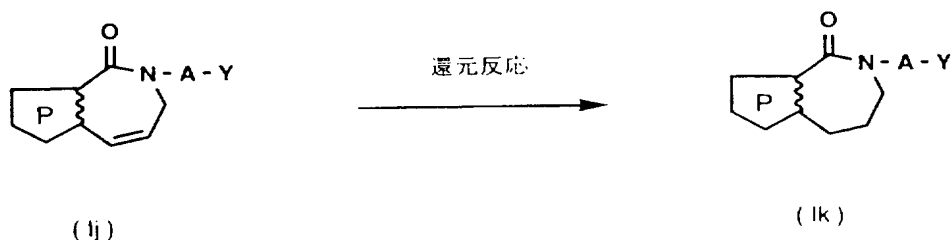
上記反応において、化合物 (XVII) から化合物 (XVIII) への変換は、化合物 (XVII) をパラジウム-炭素、白金等の触媒の存在下、 $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度、好ましくは室温で、通常使用される溶媒中、水素ガスで処理することにより行われる。

また、化合物 (XVIII) から化合物 (Ik) への変換は、方法2、(a)法の化合物 (IV) から化合物 (Ia) への変換と同様の条件で実施できる。

#### (b) 法

次の反応式に従い、一般式 (Ij) で表わされる化合物を還元することにより化合物 (Ik) が得られる。

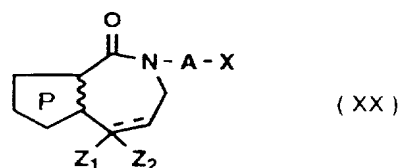
- 40 -



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

上記反応において、化合物(Ij)から化合物(Ik)への変換は、方法8、  
(a)法の化合物(XVII)から化合物(XVIII)への変換と同様の条件で実施できる。

なお、上記方法1～8の過程で得られる化合物の中で、次の一般式(XX)



(式中、点線、A、環P、X、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

で表わされる化合物は、医薬品製造のための中間体として有用である。

以上の各方法により得られた本発明化合物(I)は、必要に応じて種々の酸を作用させてその塩に変換することができる。さらに、その塩は再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができる。

本発明のピロロアゼピン誘導体(I)をその塩とするために利用される酸としては、例えば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタン、ルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸等の有機酸を挙げることができる。

さらに、本発明化合物(I)の中には、不斉点を有するものが含まれるが、ラセミ体から種々の方法により分離して単一の光学活性体を得ることができる。用いられる方法としては、

- 41 -

- (1) 光学活性カラムにより分離する方法、
- (2) 光学活性な酸を用いて塩とした後、再結晶により分離する方法、
- (3) 酵素反応を用いて分離する方法
- (4) 上記 (1) ~ (3) を組み合わせて分離する方法、

などが例示される。

上記の如くして得られる本発明のピロロアゼピン誘導体 (I) 及びそれらの塩は、後記試験例で示す如く強力なセロトニン 2 遮断作用を有するものである。

また、本発明化合物 (I) 中には、 $\alpha_1$  遮断作用も併有するものが見い出されている。さらに、本発明化合物 (I) は、薬理試験、毒性試験の結果から、①安全性が極めて高い、②作用持続時間が長い、③生体内利用率が高いなどの利点を有することが明らかになった。したがって、本発明化合物 (I) は、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、高血圧症等の循環器系疾患治療等に医薬として利用することができるものである。

本発明のピロロアゼピン誘導体 (I) を医薬として用いる場合、それ自体で有効量を投与してもよいが、公知の製剤の手法を利用し、各種の剤形として投与することもできる。

医薬としての投与剤形の例としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与薬剤、注射剤、坐剤等の非経口投与薬剤を挙げることができ、何れの場合にも製剤上使用される公知の液体もしくは固体の希釈剤または担体を使用することができる。

このような希釈剤や担体の例としては、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、シクロデキストリン、トラガカント、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、澱粉、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、マンニトール、シロップ等が挙げられる。

本発明化合物 (I) を医薬として使用する場合の投与量は、投与の目的、投与対象者の年齢、体重、状態等により異なるが、経口投与の場合、一般に 0.01 ~ 1000 mg / 日程度とすればよい。

- 42 -

次に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は何らこれら実施例等に制約されるものではない。

#### 参 考 例 1

1-メチル-3-ピロールカルボン酸メチルの合成：

N-ホルミルサルコシン 9.52 g (81.3 mmole)、プロピオール酸メチル 25.56 g (304 mmole) および無水酢酸 65 ml の混合物を、130℃の油浴中で24時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。

残渣にトルエン 30 ml を加えて減圧濃縮した。この操作を再度繰り返して得られた褐色油状物を減圧蒸留し、4 mmHg で 93～96℃の留分を集め、9.01 g (収率 79.6%) の標題化合物を得た。

性状：無色～淡黄色油状物

IR (film/cm<sup>-1</sup>) :

1705, 1543, 1442, 1250, 1222, 1117,  
764

NMR (CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定/400 MHz/

δ ppm) :

3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.51～6.58 (2H, m), 7.22 (1H, m)

#### 参 考 例 2

1-エチル-3-ピロールカルボン酸エチルの合成：

N-ホルミルサルコシン 117.1 g (1 mole)、プロピオール酸エチル 98.1 g (1 mole) および無水酢酸 638 ml を用いて、参考例1と同様に反応、後処理を行った。得られた褐色油状物を減圧蒸留し、4 mmHg で 103～104℃の留分を集め、109.19 g (収率 71.3%) の標題化合物を得た。

性状：無色～淡黄色油状物

IR (film /cm<sup>-1</sup>) :

- 43 -

1701, 1544, 1250, 1218, 1113, 1026,  
965, 763

NMR (CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定/400MHz/  
 $\delta_{ppm}$ ) :

1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.66 (3H, s), 4.26  
(2H, q, J=7.1 Hz), 6.54 (1H, m), 6.57 (1H,  
m), 7.23 (1H, t, J=1.9 Hz)

### 参考例 3

1-ベンジル-3-ピロールカルボン酸エチルの合成:

N-ベンジル-N-ホルミルグリシン 1.93 g (10 mmole)、プロピ  
オール酸エチル 3.65 g (37.2 mmole) および無水酢酸 10 ml を用  
いて、参考例1と同様に反応、後処理を行った。得られた褐色油状物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (シリカゲルは、メルク社 No. 9385 を使用した。  
以下の参考例、実施例においても、同じものを使用した。溶出液; 酢酸エチル:  
ヘキサン=1:3) で精製して 2.156 g (収率 94.0%) の標題化合物を  
得た。

性状: 淡黄色油状物

IR (film / cm<sup>-1</sup>) :

2980, 1702, 1541, 1508, 1455, 1373,  
1221, 1112, 1027, 968, 763, 711

NMR (CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定/400MHz/  
 $\delta_{ppm}$ ) :

1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1  
Hz), 5.06 (2H, s), 6.59~6.64 (2H, m), 7.27  
~7.39 (4H, m)

### 参考例 4

1-フェニル-3-ピロールカルボン酸エチルの合成:

- 44 -

N-ホルミル-N-フェニルグリシン 2.69 g (15 mmole)、プロピオール酸エチル 5.47 g (55.8 mmole) および無水酢酸 15 ml を用い、参考例 3 と同様の方法により、2.894 g (収率 89.6%) の標題化合物を得た。

性状：淡黄色油状物

IR (film /  $\text{cm}^{-1}$ ) :

1709, 1600, 1544, 1509, 1260, 1224,  
1138, 757, 692

NMR ( $\text{CDCl}_3$  中、TMS を内部標準として測定 / 400 MHz /

$\delta_{\text{ppm}}$ ) :

1.36 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.31 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, br.s), 7.01 (1H, br.s), 7.31 (1H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.34~7.50 (4H, m), 7.68 (1H, s)

#### 参考例 5

1-メチル-3-ピロールカルボン酸の合成：

参考例 2 で得た 1-メチル-3-ピロールカルボン酸エチル 7.66 g (50 mmole) および 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 37.5 ml (75 mmole) の混合物を 2 時間還流した。反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、攪拌下に 6 規定塩酸を加えて酸性にした。次いで、塩化ナトリウム 15 g を加え、氷-アセトン浴で 1 時間攪拌し、析出した結晶を集めた。この結晶を冷水で洗浄後、減圧乾燥し、5.77 g (収率 92.2%) の標題化合物を得た。

性状：無色針状結晶

融点： $144.0 - 146.5^\circ\text{C}$  (酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)

IR (KBr /  $\text{cm}^{-1}$ ) :

3300-2200, 1671, 1534, 1450, 1347,  
1260, 1221, 1128, 1066, 767, 712

- 45 -

NMR (CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定/400MHz/ $\delta_{ppm}$ ) :

3.68 (3H, s), 6.56 (1H, m), 6.62 (1H, m),  
7.31 (1H, m)

## 参考例 6

1-フェニル-3-ピロールカルボン酸の合成:

参考例4の方法で得た1-フェニル-3-ピロールカルボン酸エチル

15.50 g (72 mmole) および2規定水酸化ナトリウム水溶液 54 ml  
(108 mmole) の混合物を3時間還流した。反応混合物を0℃に冷却し、  
攪拌下に2規定塩酸を加えて酸性にした後、クロロホルムで抽出(2回)した。

クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃  
縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して 11.51 g  
(収率 85.4%) の標題化合物を得た。

性状: 無色りん片状結晶

融点: 119.0-121.0℃

IR (KBr/cm<sup>-1</sup>) :

2590, 1676, 1599, 1552, 1511, 1446,  
1285, 1232, 1168, 1091, 1044, 969,  
820, 754, 684

NMR (CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定/400MHz/ $\delta_{ppm}$ ) :

6.82 (1H, dd, J=1.7 Hz, 2.9 Hz), 7.05 (1H, t, J  
=2.7 Hz), 7.34 (1H, m), 7.40~7.50 (4H, m),  
7.78 (1H, t, J=1.9 Hz)

## 実施例 1

ベンジル 3-(1-メチル-3-ピロールカルボキサミド) プロピオ  
ネート (化合物1) の合成:

- 46 -

1-メチル-3-ピロールカルボン酸 5.01 g (40 mmol)、 $\beta$ -アラニンベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 16.87 g (48 mmol) のジメチルホルムアミド (以下、DMF という) (200 ml) 溶液中へ、氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド 7.83 g (48 mmol) の DMF (50 ml) 溶液を滴下し、次いでトリエチルアミン 9.71 g (96 mmol) の DMF (50 ml) 溶液を滴下し、反応混合物を室温で 67 時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルーベンゼン (3 : 1 V/V) を加えて、半飽和炭酸カリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄後、酢酸エチルーヘキサンから再結晶して 9.44 g (収率 82%) の標題化合物を得た。

## 実施例 2

エチル 3-(1-エチル-3-ピロールカルボキサミド) プロピオネート (化合物 2) の合成：

1-エチル-3-ピロールカルボン酸 3.33 g (23.9 mmol)、 $\beta$ -アラニンエチルエステル塩酸塩 4.41 g (28.7 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 5.50 g (28.7 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下にトリエチルアミン 4.0 ml (28.7 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；2%-メタノール/塩化メチレン $\rightarrow$ 10%-メタノール/塩化メチレン) で精製して 2.19 g (収率 38%) の標題化合物を得た。

## 実施例 3

ベンジル 3-(3-ピロールカルボキサミド) プロピオネート (化合



- 47 -

物 3) の合成 :

3-ピロールカルボン酸 1.67 g (15 mmole)、 $\beta$ -アラニンベンジルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 6.33 g (18 mmole)、ジエチルリン酸シアニド 2.94 g (18 mmole)、トリエチルアミン 3.64 g (36 mmole) および DMF (50 ml) を用い、実施例 1 と同様の方法により、3.62 g (収率 89%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 4

エチル 3-(4-メチル-3-ピロールカルボキサミド) プロピオネート (化合物 4) の合成 :

4-メチル-3-ピロールカルボン酸 7.63 g (60 mmole)、 $\beta$ -アラニンエチルエステル塩酸塩 15.4 g (100 mmole)、トリエチルアミン 14 ml (100 mmole)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 17.3 g (90 mmole) および塩化メチレン (100 ml) を用い、実施例 2 と同様の方法により 5.80 g (収率 26%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 5

3-(1-メチル-3-ピロールカルボキサミド) プロピオン酸 (化合物 5) の合成 :

化合物 1、7.16 g (25 mmole) のテトラヒドロフラン (以下、THF という) (300 ml) 溶液に 5%-パラジウム/炭素 716 mg を加え、水素ガス気流下 72 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液と洗液を合わせ減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルから再結晶して 4.14 g (収率 84%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 6

3-(1-エチル-3-ピロールカルボキサミド) プロピオン酸 (化合物 6) の合成 :

- 48 -

化合物 2、 2.19 g (9.2 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液中へ、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 ml (10 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に 1 規定塩酸 20 ml (20 mmol) を加え、塩化メチレンで抽出 (3 回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルから再結晶して 1.37 g (収率 71%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 7

3- (3-ピロールカルボキサミド) プロピオン酸 (化合物 7) の合成:

化合物 3、 8.29 g (30.4 mmol)、5%-パラジウム/炭素 829 mg、水素ガスおよび THF (200 ml) を用い、実施例 5 と同様の方法により、 3.89 g (収率 70%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 8

3- (4-メチル-3-ピロールカルボキサミド) プロピオン酸 (化合物 8) の合成:

化合物 4、 5.83 g (26 mmol)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 13 ml (26 mmol) およびエタノール (50 ml) を用い、実施例 6 と同様の方法により、 4.35 g (収率 85%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 9

1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4,8-ジオン (化合物 9) 及び 2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,4-c] アゼピン-4,8-ジオン (化合物 10) の合成:

化合物 5、 348 mg (1.5 mmol) とポリリン酸 (80%) 17.5 g の混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (150 ml) を加え、次いで炭酸カリウムを加えて pH 5 とした後、食塩で飽和し、THF で抽出 (3

- 49 -

回)した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 3%-メタノール/クロロホルム)で分離精製して 161 mg (収率 50%) の化合物 9 及び 52 mg (収率 16%) の化合物 10 を得た。

#### 実施例 10

1-エチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物 11)の合成:

化合物 6、1.35 g (6.42 mmol) およびポリリン酸(80%) 65 g を用い、実施例 9 と同様の方法により、615 mg (収率 50%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 11

1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物 12)及び2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物 13)の合成:

化合物 7、2.0 g (11 mmol) およびポリリン酸(80%) 210 g を用い、実施例 9 と同様の方法により、670 mg (収率 37%) の化合物 12 及び 119 mg (収率 7%) の化合物 13 を得た。

#### 実施例 12

3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物 14)の合成:

化合物 8、4.15 g (21 mmol) およびポリリン酸(80%) 208 g を用い、実施例 9 と同様の方法により、2.12 g (収率 57%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 13

1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]

- 50 -

〕アゼピン-4,8-ジオン(化合物15)の合成:

カリウム　t-ブトキシド 1.62 g (14.4 mmole)、18-クラウン-6 317 mg (1.2 mmole) のTHF (20 ml) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に化合物14、2.12 g (12 mmole) のTHF (20 ml) 懸濁液、ヨウ化メチル 2.55 g (18 mmole) のTHF (5 ml) 溶液を順に滴下し、反応混合物を室温で攪拌した。24時間後、カリウム　t-ブトキシド 0.81 g (7.2 mmole) とヨウ化メチル 1.28 g (9.0 mmole) のDMF (5 ml) 溶液を追加し、さらに24時間後、カリウム　t-ブトキシド 0.81 g (7.2 mmole) とヨウ化メチル 1.28 g (9.0 mmole) のDMF (5 ml) 溶液を追加した。反応混合物をさらに室温で3時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出(3回)した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 15%-アセトン/塩化メチレン)で精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 0.98 g (収率 43%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 14

1-ベンジル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]

アゼピン-4,8-ジオン(化合物16)の合成:

化合物12、1.64 g (10 mmole)、臭化ベンジル 3.42 g (20 mmole) 及び炭酸カリウム 2.76 g (20 mmole) の2-ブタノン (100 ml) 懸濁液を22時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 1%-メタノール/クロロホルム→2%-メタノール/クロロホルム)で精製して、2.36 g (収率 93%) の標題化合物を得た。

## 実施例 15

5-(3-クロロプロピル)-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物17)の合成:

カリウム t-ブトキシド 1.68 g (15 mmole) の THF (40 ml) 溶液中へ、氷冷撹拌下に化合物9、1.34 g (7.5 mmole) を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間撹拌後、同温度で 1-ブロモ-3-クロロプロパン 5.90 g (37.5 mmole) の THF (40 ml) 溶液を滴下し、室温で 93 時間撹拌した。

反応混合物にクエン酸一水和物 (1.58 g) の水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に水を加えて、クロロホルムで抽出 (2 回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製して 628 mg (収率 33%) の標題化合物を得た。

## 実施例 16

5-(4-クロロブチル)-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物18)の合成:

化合物9、1.78 g (10 mmole)、カリウム t-ブトキシド 2.24 g (20 mmole)、1-ブロモ-4-クロロブタン 8.57 g (50 mmole) および THF (100 ml) を用い、実施例15と同様の方法により、1.32 g (収率 49%) の標題化合物を得た。

## 実施例 17

5-(3-クロロプロピル)-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物19)の合成:

60%-水素化ナトリウム 264 mg (6.6 mmole) の DMF (30 ml)

- 52 -

1) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に化合物 10、1.07 g (6 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 0℃で 1 時間、室温で 1 時間攪拌後、0℃で 1-ブロモ-3-クロロプロパン 4.72 g (30 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 0℃で 1 時間、室温で 17 時間攪拌した。

反応混合物に 1 規定塩酸 3 ml を加え、減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出 (3 回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル→8%-メタノール/クロロホルム) で精製して 429 mg (収率 28%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 18

5-(3-クロロプロピル)-1-エチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 20) の合成:

化合物 11、610 mg (3.2 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド 718 mg (6.4 mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 2.52 g (16 mmol) および THF (20 ml) を用い、実施例 15 と同様の方法により、245 mg (収率 28%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 19

5-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 21) の合成:

化合物 15、0.96 g (5 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド 1.12 g (10 mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 3.46 g (22 mmol) および THF (50 ml) を用い、実施例 15 と同様の方法により、676 mg (収率 50%) の標題化合物を得た。

## 実施例 20

1-ベンジル-5-(3-クロロプロピル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物22) の合成:

化合物16、2.03 g (8 mmol)、カリウム t-ブトキシド 1.80 g (16 mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 6.30 g (40 mmol) およびTHF (40 ml) を用い、実施例15と同様の方法により、585 mg (収率 22%) の標題化合物を得た。

## 実施例 21

エチル 3-[1-メチル-3-[N-(3-クロロプロピル)]ピロールカルボキサミド]プロピオネート (化合物23) の合成:

1-メチル-3-ピロールカルボン酸 50.05 g (400 mmol) のTHF (180 ml) 懸濁液を-5℃に冷却し、攪拌下にこの中へ塩化オキサリル 50.77 g (400 mmol) のTHF (20 ml) 溶液を約5分間かけて滴下し、次いでDMF (200  $\mu$ l) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌後、THF (200 ml)、エチル 3-(3-クロロプロピル) アミノプロピオネート・塩酸塩 101.3 g (440 mmol) を順に加えた。反応混合物を-5℃に冷却し、攪拌下にトリエチルアミン 161.9 g (1.60 mol) のTHF (200 ml) 溶液を内温が10℃を超えない速度で滴下し、冷却下に10分間、室温で1.5時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を1/3飽和食塩水、2規定塩酸、1/3飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-飽和食塩水 (2:1 V/V)、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して120.22 gの粗生成物を得た。

本品は、ほぼ純粋であるが、粗生成物の一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 2%-メタノール/クロロホルム) で精製して物性データを測定し、標題化合物であることを確認した。

- 54 -

## 実施例 22

エチル 3- [1-フェニル-3- [N- (3-クロロプロピル) ] ピロールカルボキサミド] プロピオネート (化合物 24) の合成:

1-フェニル-3-ピロールカルボン酸 3.74 g (20 mmol) およびエチル 3- (3-クロロプロピル) アミノプロピオネート・塩酸塩 5.52 g (24 mmol) のジクロロメタン (200 ml) 溶液中へ、氷冷撹拌下に、トリエチルアミン 2.43 g (24 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 4.60 g (24 mmol)、4,4-ジメチルアミノピリジン 586 mg (4.8 mmol) を順に加え、室温で5時間撹拌した。

実施例 2 と同様に後処理を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム) で精製して 6.27 g (収率 86%) の標題化合物を得た。

## 実施例 23

3- [1-メチル-3- [N- (3-クロロプロピル) ] ピロールカルボキサミド] プロピオン酸 (化合物 25) の合成:

実施例 21 で得られた粗生成物 118.81 g の THF (47.4 ml) 溶液中へ、氷冷撹拌下に、予め冷却した 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 237 ml (474 mmol) を内温が 5℃ を超えない速度で滴下し、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。

反応混合物を氷冷し、トルエンで洗浄した。氷冷撹拌下に、水層へ 6 規定塩酸 (79 ml) を内温が 5℃ を超えない速度で加えた後、ジクロロメタンで抽出 (2 回) した。ジクロロメタン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、108.05 g の粗生成物を得た。

本品は、ほぼ純粋であるが、粗生成物の一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 10%-メタノール/クロロホルム) で精製して物性データを測定し、標題化合物であることを確認した。



- 55 -

## 実施例 24

3-[1-メチル-3-[N-(3-クロロプロピル)]ピロールカルボキサミド]プロピオン酸・ジシクロヘキシルアミン塩(化合物26)の合成:

実施例23で得られた粗生成物 106.68 gの酢酸エチル(390 ml)溶液中へ、氷冷攪拌下に、ジシクロヘキシルアミン 70.71 g(390 mmol)を滴下した。反応混合物を氷冷攪拌下で30分間、室温で16時間攪拌後、析出した結晶をろ取り、減圧下で乾燥して 136.17 g(1-メチル-3-ピロールカルボン酸からの通算収率 77%)の標題化合物を得た。

## 実施例 25

5-(3-クロロプロピル)-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物17)及び5-(3-クロロプロピル)-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物19)の合成:

五酸化リン 494 mg(3.48 mmol)とメタンスルホン酸 3.00 g(31.2 mmol)の混合物を90℃で均一になるまで攪拌した後、氷冷した。この中へ攪拌下に、化合物26、1.36 g(3 mmol)を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。反応混合物を氷冷し、氷水 16 gを加えた後、クロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 1%-メタノール/クロロホルム)で分離精製して 635 mg(収率 83%)の化合物17及び 54 mg(収率 7.1%)の化合物19を得た。

## 実施例 26

5-(3-クロロプロピル)-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン(化合物27)及び5-(3-クロロプロピル)-2-フェニル-2,4,5,6,7,8-

- 56 -

ヘキサヒドロピロロ [3,4-c] アゼピン-4,8-ジオン (化合物 28) の合成 :

化合物 24、 2.90 g (8 mmol) 及び 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 6 ml (12 mmol) の混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物を氷冷し、2 規定塩酸を加えて pH を 3 にした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、2.88 g の粗生成物を得た。

この粗生成物に、別途調製した五酸化リン 852 mg (6 mmol) とメタンスルホン酸 8.53 g (88.8 mmol) の混合物を 90°C で均一にした溶液を加え、90°C で 30 分間攪拌した。実施例 25 と同様の後処理、精製を行い、1.50 g (収率 59%) の化合物 27 及び 171 mg (収率 6.7%) の化合物 28 を得た。

#### 実施例 27

5-(3-クロロプロピル)-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン (化合物 29) の合成 :

化合物 17、 1.27 g (5 mmol) のエタノール (12.5 ml) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム 189 mg (5 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。

次いで、反応混合物に水を加えて減圧濃縮し、飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出 (2 回) した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチルより再結晶して、1.01 g (収率 79%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 28

5-(3-クロロプロピル)-8-メトキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン (化合物 30) の合成 :

- 57 -

60%-水素化ナトリウム 28mg (0.7mmole) のTHF (5ml) 懸濁液中へ、室温攪拌下に化合物29、180mg (0.7mmole) のTHF (10ml) 溶液を滴下した。反応混合物を10分間還流させた後、室温で30分間攪拌し、次いで氷冷攪拌下にヨウ化メチル 149mg (1.05mmole) のTHF (5ml) 溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。

反応混合物に水を加えて減圧濃縮し、残渣に 0.1M-リン酸緩衝液 (pH = 6.0) を加え、クロロホルムで抽出 (2回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 1% メタノール-クロロホルム) で精製して 83mg (収率44%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 29

5-(3-クロロプロピル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ  
ピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物31) の合成:

化合物29、100mg (0.39mmole) を6規定塩酸に加熱溶解させ、室温で30分間攪拌した。

反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製して64mg (収率69%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 30

5-[2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物32) の合成:

60%-水素化ナトリウム 1.92g (48mmole) のDMF (100ml) 懸濁液中へ、氷冷攪拌下に化合物9、7.13g (40mmole) のDMF (150ml) 溶液を30分間かけて滴下した。反応混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌後、0℃で1-(2-クロロエチル)-4-(4-フルオロ

- 58 -

フェニル) ピペラジン 14.56 g (60 mmol) の DMF (150 ml) 溶液を 30 分間かけて滴下し、室温で 16 時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出 (2 回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー 2 回 (溶出液; 2%-メタノール/クロロホルム、酢酸エチル) で精製して 2.77 g (収率 18%) の標題化合物を得た。

### 実施例 31

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 33) の合成:

化合物 17、611 mg (2.4 mmol)、1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン 649 mg (3.6 mmol)、炭酸カリウム 498 mg (3.6 mmol)、ヨウ化ナトリウム 720 mg (4.8 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 懸濁液を 38 時間還流した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出 (2 回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 10%-メタノール/酢酸エチル) で精製して 1.02 g (収率 99%) の標題化合物を得た。

### 実施例 32

5-[4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 34) の合成:

化合物 18、403 mg (1.5 mmol)、1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン 406 mg (2.25 mmol)、炭酸カリウム 311 mg (2.25 mmol)、ヨウ化ナトリウム 450 mg (3 mmol) および

- 59 -

アセトニトリル (22.5 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、558 mg (収率 90%) の標題化合物を得た。

### 実施例 33

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 35) の合成:

化合物 21、557 mg (2 mmole)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 541 mg (3 mmole)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmole)、ヨウ化ナトリウム 600 mg (4 mmole) およびアセトニトリル (30 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、662 mg (収率 80%) の標題化合物を得た。

### 実施例 34

1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 36) の合成:

化合物 20、146 mg (0.54 mmole)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 147 mg (0.81 mmole)、炭酸カリウム 113 mg (0.81 mmole)、ヨウ化ナトリウム 163 mg (1.09 mmole) およびアセトニトリル (8 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、135 mg (収率 61%) の標題化合物を得た。

### 実施例 35

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 37) の合成:

化合物 27、634 mg (2 mmole)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 433 mg (2.4 mmole)、炭酸カリウム 332 mg (2.4 m

- 60 -

mmole)、ヨウ化ナトリウム 600mg (4mmole) およびアセトニトリル (30ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、856mg (収率 93%) の標題化合物を得た。

### 実施例 36

1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 38) の合成:

化合物 22、529mg (1.6mmole)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 346mg (1.92mmole)、炭酸カリウム 265mg (1.92mmole)、ヨウ化ナトリウム 480mg (3.2mmole) およびアセトニトリル (20ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、712mg (収率 94%) の標題化合物を得た。

### 実施例 37

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 39) の合成:

化合物 19、382mg (1.5mmole)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 406mg (2.25mmole)、炭酸カリウム 311mg (2.25mmole)、ヨウ化ナトリウム 450mg (3mmole) およびアセトニトリル (30ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、512mg (収率 86%) の標題化合物を得た。

### 実施例 38

1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 40) の合成:

化合物 17、509mg (2mmole)、1-フェニルピペラジン 487

- 61 -

mg (3 mmol e)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmol e)、ヨウ化ナトリウム 600 mg (4 mmol e) およびアセトニトリル (30 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、726 mg (収率 95%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 39

5-[3-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 41) の合成:

化合物 17、255 mg (1 mmol e)、1-(3-フルオロフェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 261 mg (1 mmol e)、炭酸水素ナトリウム 336 mg (4 mmol e)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol e) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、386 mg (収率 97%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 40

5-[3-[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 42) の合成:

化合物 17、255 mg (1 mmol e)、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩 217 mg (1 mmol e)、炭酸水素ナトリウム 336 mg (4 mmol e)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmol e) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、356 mg (収率 89%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 41

5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 43) の合成:

- 62 -

化合物 17、 255 mg (1 mmole)、1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン臭化水素酸塩 259 mg (1 mmole)、炭酸水素ナトリウム 336 mg (4 mmole)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmole) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、250 mg (収率 63%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 42

5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 44) の合成:

化合物 17、 255 mg (1 mmole)、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 233 mg (1 mmole)、炭酸水素ナトリウム 336 mg (4 mmole)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmole) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、415 mg (収率 100%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 43

1-メチル-5-[3-[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4,8-ジオン (化合物 45) の合成:

化合物 17、 255 mg (1 mmole)、1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン 207 mg (1 mmole)、炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmole)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmole) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、383 mg (収率 90%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 44

5-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,



- 63 -

2-c] アゼピン-4,8-ジオン (化合物46) の合成:

化合物17、 255mg (1mmole)、1-(4-メトキシフェニル) ピペラジン・二塩酸塩 264mg (1mmole)、炭酸水素ナトリウム 504mg (6mmole)、ヨウ化ナトリウム 300mg (2mmole) およびアセトニトリル (15ml) を用い、実施例31と同様の方法により、 409mg (収率 100%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 45

1-メチル-5-[3-[4-(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4,8-ジオン (化合物47) の合成:

化合物17、 255mg (1mmole)、1-(2-ピリミジニル) ピペラジン・二塩酸塩 237mg (1mmole)、炭酸水素ナトリウム 504mg (6mmole)、ヨウ化ナトリウム 300mg (2mmole) およびアセトニトリル (15ml) を用い、実施例31と同様の方法により、 375mg (収率 98%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 46

5-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル) プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4,8-ジオン (化合物48) の合成:

化合物17、 255mg (1mmole)、1-ジフェニルメチルピペラジン 252mg (1mmole)、炭酸水素ナトリウム 168mg (2mmole)、ヨウ化ナトリウム 300mg (2mmole) およびアセトニトリル (15ml) を用い、実施例31と同様の方法により、 380mg (収率 81%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 47

1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペリジノ) プロピル]-1,4

- 64 -

, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4, 8-ジオン (化合物 49) の合成:

化合物 17、 255 mg (1 mmole)、4-フェニルピペリジン 161 mg (1 mmole)、炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmole)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmole) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、 345 mg (収率 91%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 48

5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4, 8-ジオン (化合物 50) の合成:

化合物 17、 255 mg (1 mmole)、4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン 220 mg (1 mmole)、炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmole)、ヨウ化ナトリウム 300 mg (2 mmole) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、 404 mg (収率 92%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 49

5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジノ] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4, 8-ジオン (化合物 51) の合成:

化合物 17、 127 mg (0.5 mmole)、4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン塩酸塩 122 mg (0.5 mmole)、炭酸水素ナトリウム 168 mg (2 mmole)、ヨウ化ナトリウム 150 mg (1 mmole) およびアセトニトリル (15 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、 176 mg (収率 83%) の標題化合物を得た。

## 実施例 50

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン) (化合物52) の合成:

化合物33、398mg (1mmole)、1,2-エタンジチオール 168  $\mu$ l (2mmole) の酢酸 (15ml) 溶液中へ、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 246  $\mu$ l (2mmole) をゆっくり加え、室温で攪拌した。

24時間後、1,2-エタンジチオール 1.5ml (18mmole)、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯塩 1.97ml (18mmole) を追加して、さらに48時間攪拌した。

反応混合物に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性とした後、クロロホルムで抽出(2回)した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 10%-メタノール/酢酸エチル)で精製して373mg (収率 79%) の標題化合物を得た。

## 実施例 51

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシミノ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物53) の合成:

化合物33、95mg (0.24mmole)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 84mg (1.2mmole) のピリジン (5ml) 溶液を室温で2.5時間80~90℃で21時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出(2回)した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 3%-メタノール/クロロホルム)で精製して86mg (収率 83%) の標題

化合物を得た。

#### 実施例 52

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-[(E)-ヒドロキシイミノ]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン(化合物54)及び5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン(化合物55)の合成:

化合物39、120mg(0.3mmole)、ヒドロキシルアミン塩酸塩104mg(1.5mmole)のピリジン(15ml)溶液を100℃で17時間攪拌した。

反応混合物を減圧濃縮し、水、トルエンを加えて再び減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出(3回)した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 6%メタノール-クロロホルム)で分離精製して81mg(収率65%)の化合物54及び44mg(収率35%)の化合物55を得た。

#### 実施例 53

5-[2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物56)の合成:

化合物32、384mg(1mmole)のエタノール(15ml)溶液中へ、水冷攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム378mg(10mmole)を少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で30分間、室温で16時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、室温で7時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

- 67 -

乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；3%-メタノール/クロロホルム）で精製して 376 mg（収率 97%）の標題化合物を得た。

#### 実施例 54

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン（化合物57）の合成：  
化合物33、956 mg（2.4 mmol）、水素化ホウ素ナトリウム 908 mg（24 mmol）およびエタノール（30 ml）を用い、実施例53と同様の方法により、708 mg（収率74%）の標題化合物を得た。

#### 実施例 55

5-[4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン（化合物58）の合成：  
化合物34、206 mg（0.5 mmol）、水素化ホウ素ナトリウム 95 mg（2.5 mmol）およびエタノール（15 ml）を用い、実施例53と同様の方法により、252 mg（収率94%）の標題化合物を得た。

#### 実施例 56

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン（化合物59）の合成：  
化合物35、600 mg（1.45 mmol）、水素化ホウ素ナトリウム 600 mg（15.9 mmol）およびエタノール（20 ml）を用い、実施例53と同様の方法により、368 mg（収率61%）の標題化合物を得た。

- 68 -

## 実施例 57

1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物60)の合成:

化合物36、135mg(0.33mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 150mg(3.97mmole)およびエタノール(5ml)を用い、実施例53と同様の方法により、130mg(収率 95%)の標題化合物を得た。

## 実施例 58

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物61)の合成:

化合物37、461mg(1mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 378mg(10mmole)およびエタノール(15ml)を用い、実施例53と同様の方法により、458mg(収率 99%)の標題化合物を得た。

## 実施例 59

1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物62)の合成:

化合物38、475mg(1mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 378mg(10mmole)およびエタノール(15ml)を用い、実施例53と同様の方法により、403mg(収率 85%)の標題化合物を得た。

## 実施例 60

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン(化合物63)の合成:

化合物39、100mg(0.25mmole)、水素化ホウ素ナトリウム

- 69 -

100mg (2.64mmole) およびエタノール (20ml) を用い、実施例 53 と同様の方法により、104mg (収率 99%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 61

8-ヒドロキシ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジーン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物64) の合成:

化合物40、266mg (0.7mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 132mg (3.5mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例 53 と同様の方法により、252mg (収率 94%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 62

5-[3-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物65) の合成:

化合物41、279mg (0.7mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 265mg (7mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例 53 と同様の方法により、235mg (収率 84%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 63

5-[3-[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物66) の合成:

化合物42、239mg (0.6mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 227mg (6mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例 53 と同様の方法により、196mg (収率 82%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 64

8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラ

- 70 -

ジン-1-イル] プロピル] -1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサ  
ヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン (化合物67) の合成:  
化合物43、159mg (0.4mmole)、水素化ホウ素ナトリウム  
151mg (4mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例53  
と同様の方法により、122mg (収率 77%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 65

5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ピル] -8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒド  
ロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン (化合物68) の合成:  
化合物44、290mg (0.7mmole)、水素化ホウ素ナトリウム  
265mg (7mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例53  
と同様の方法により、260mg (収率 89%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 66

8-ヒドロキシ-1-メチル-5-[3-[4-(4-ニトロフェニル  
) ピペラジン-1-イル] プロピル] -1,4,5,6,7,8-ヘキサヒド  
ロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン (化合物69) の合成:  
化合物45、255mg (0.6mmole)、水素化ホウ素ナトリウム  
227mg (6mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例53  
と同様の方法により、248mg (収率 97%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 67

8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-メトキシフェニル) ピペラジ  
ン-1-イル] プロピル] -1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒ  
ドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン (化合物70) の合成:  
化合物46、287mg (0.7mmole)、水素化ホウ素ナトリウム  
265mg (7mmole) およびエタノール (10ml) を用い、実施例53  
と同様の方法により、242mg (収率 84%) の標題化合物を得た。



## 実施例 68

8-ヒドロキシ-1-メチル-5-[3-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物71)の合成:

化合物47、268mg(0.7mmole)、水素化ホウ素ナトリウム265mg(7mmole)およびエタノール(10ml)を用い、実施例53と同様の方法により、220mg(収率82%)の標題化合物を得た。

## 実施例 69

5-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物72)の合成:

化合物48、282mg(0.6mmole)、水素化ホウ素ナトリウム227mg(6mmole)およびエタノール(10ml)を用い、実施例53と同様の方法により、234mg(収率83%)の標題化合物を得た。

## 実施例 70

8-ヒドロキシ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物73)の合成:

化合物49、228mg(0.6mmole)、水素化ホウ素ナトリウム227mg(6mmole)およびエタノール(10ml)を用い、実施例53と同様の方法により、199mg(収率87%)の標題化合物を得た。

## 実施例 71

5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

- 72 -

(化合物 74) の合成:

化合物 50、 307 mg (0.7 mmole)、水素化ホウ素ナトリウム 265 mg (7 mmole) およびエタノール (10 ml) を用い、実施例 53 と同様の方法により、 272 mg (収率 88%) の標題化合物を得た。

## 実施例 72

5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシー-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物 75) の合成:

化合物 29、 642 mg (2.5 mmole)、4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩 609 mg (2.5 mmole)、炭酸水素ナトリウム 840 mg (10 mmole)、ヨウ化ナトリウム 749 mg (5 mmole) およびアセトニトリル (50 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、 837 mg (収率 78%) の標題化合物を得た。

## 実施例 73

5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-メトキシー-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物 76) の合成:

化合物 30、 81 mg (0.3 mmole)、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 70 mg (0.3 mmole)、炭酸水素ナトリウム 101 mg (1.2 mmole)、ヨウ化ナトリウム 90 mg (0.6 mmole) およびアセトニトリル (10 ml) を用い、実施例 31 と同様の方法により、 77 mg (収率 60%) の標題化合物を得た。

## 実施例 74

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロピル]-8-メトキシー-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物 77) の合成:

- 73 -

化合物 57、 480 mg (1.2 mmole)、60%水素化ナトリウム 48 mg (1.2 mmole)、ヨウ化メチル 170 mg (1.2 mmole) および THF (20 ml) を用い、実施例 28 と同様の方法により、 480 mg (収率 97%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 75

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物 78) の合成:

化合物 57、 120 mg (0.3 mmole) の塩化水素-クロロホルム (30 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出 (2 回) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 3%-メタノール/クロロホルム) で精製して 105 mg (収率 92%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 76

5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物 79) の合成:

化合物 68、 83 mg (0.2 mmole) のクロロホルム (10 ml) 溶液中へ、冷却攪拌下に、飽和塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 ml) とクロロホルム (5 ml) を加え、0℃で 1 時間攪拌した。さらに 4 規定塩酸 (5 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。実施例 75 と同様に後処理、精製を行い、 78 mg (収率 98%) の標題化合物を得た。

#### 実施例 77

5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピ

- 74 -

ン-4-オン（化合物80）の合成：

化合物75、43mg（0.1mmole）、飽和塩化水素／酢酸エチル溶液（3ml）、4規定塩酸（5ml）およびクロロホルム（15ml）を用い、実施例76と同様の方法により、35mg（収率85%）の標題化合物を得た。

## 実施例 78

5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン（化合物81）の合成：

反応器に10%-パラジウム／炭素 125mgを入れ、化合物31、477mg（2mmole）のエタノール（30ml）溶液と酢酸（5滴）を加え、水素ガス気流下室温で19時間攪拌した。反応混合物を濾過して固形物をクロロホルムで洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン=3：1）で精製した。得られた半固形物をクロロホルムに溶かし、酢酸エチルを加えて析出した結晶を濾過して取り除き、母液を濃縮した。残渣に1-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 187mg（0.8mmole）、炭酸水素ナトリウム 269mg（3.2mmole）、ヨウ化ナトリウム 240mg（1.6mmole）およびアセトニトリル（15ml）を加えた後15時間還流した。

実施例31と同様に後処理、精製を行い 158mg（収率49%）の標題化合物を得た。

## 実施例 79

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン（化合物82）の合成：

10%-パラジウム／炭素 50mgのエタノール（10ml）懸濁液の中へ、化合物78、210mg（0.55mmole）のエタノール（20ml）溶液と酢酸（5滴）を加え、水素ガス気流下室温で20時間攪拌した。反応混合物を

- 75 -

濾過して固形物をクロロホルムで洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。

残渣に半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出（3回）した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝5：1）で精製して 210mg（収率 100%）の標題化合物を得た。

以上の実施例 1～79 で得た化合物の物性データは、表 1～21 に示すとおりである。

表 1

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
1		無色針状晶 109.0-110.0 °C (酢酸エチル- ヘキサン)	(270MHz) 2.66(2H, t, J=5.9Hz), 3.64(3H, s), 3.66(2H, m), 5.14(2H, s), 6.28 (1H, dd, J=2.0Hz, 2.6Hz), 6.33(1H, br.s), 6.53(1H, dd, J=2.0Hz, 2.6Hz), 7.11 (1H, t, J=2.0Hz), 7.29~7.41(5H, m)	(KBr) 3270, 1732, 1623, 1558, 1315, 1272, 1247, 1207, 1177, 1032, 962, 821, 753, 698
2		黄色油状物	(400MHz) 1.25(3H, t, J=8.2Hz), 1.42 (3H, t, J=8.2Hz), 2.59(2H, t, J=8.0Hz), 3.65(2H, t, J=8.0Hz), 3.93 (2H, q, J=8.2Hz), 4.16(2H, q, J=8.2Hz), 6.32(1H, m), 6.34(1H, br.s), 6.61(1H, m), 7.21(1H, m)	(film) 3324, 2981, 1732, 1634, 1558, 1505, 1446, 1372, 1250, 1184, 1073, 1035, 821, 759
3		褐色油状物	(270MHz) 2.64(2H, t, J=5.9Hz), 3.65(2H, m), 5.11(2H, s), 6.33(1H, m), 6.59(1H, br.s), 6.68(1H, m), 7.22(1H, m), 7.29~7.31(5H, m), 9.90(1H, br.s)	(film) 3271, 2954, 1732, 1634, 1567, 1520, 1338, 1254, 1210, 1172, 756, 698,
4		淡褐色油状物	(400MHz) 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 2.25(3H, s), 2.64(2H, t, J=6.0Hz), 3.71(2H, t, J=6.0Hz), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 6.52(1H, s), 7.40(1H, s), 9.62 (1H, br.s)	(film) 3246, 2980, 1719, 1624, 1534, 1448, 1375, 1329, 1256, 1188, 1074, 1028, 775

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 2

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( )...測定方法
5		淡褐色アリスム状結晶 136.0-138.5 °C (アセトニトリル)	(270MHz)(DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 2.44(2H, t, J=7.2Hz), 3.35(2H, m), 3.61 (3H, s), 6.39(1H, m), 6.66(1H, m), 7.21 (1H, m), 7.54(1H, t, J=5.5Hz)	(KBr) 3357, 1715, 1574, 1421, 1349, 1315, 1278, 1216, 1080, 922, 837, 769, 718
6		無色粉末状結晶 157.5-158.0 °C (アセトニトリル)	(400MHz)(DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 2.44(2H, t, J= 7.1Hz), 3.36(2H, m), 3.90(2H, q, J= 7.3Hz), 6.39(1H, m), 6.74(1H, m), 7.28(1H, m), 7.70(1H, t, J=5.3Hz), 12.23(1H, br. s)	(KBr) 3364, 2978, 1719, 1572, 1427, 1352, 1269, 1234, 1193, 854, 757, 707
7		無色針状結晶 178.5-183.0 °C (メタノール-イソ プロピルエーテル)	(400MHz)(DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 2.45(2H, t, J=7.1Hz), 3.36(2H, m), 6.43(1H, s), 6.71(1H, s), 7.26(1H, s), 7.72(1H, br. s), 11.04(1H, br. s), 12.09(1H, s)	(KBr) 3381, 3272, 1718, 1567, 1538, 1427, 1351, 1210, 853, 757
8		無色粉末状結晶 163.5-164.5 °C (イソプロパノール -クロロホルム)	(400MHz)(DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 2.14(3H, s), 2.44(2H, t, J=7.1Hz), 3.34(2H, m), 6.50(1H, s), 7.23(1H, s), 7.53(1H, m), 10.75(1H, br. s), 12.10(1H, br. s)	(KBr) 3394, 3260, 1720, 1593, 1561, 1426, 1221, 1204, 1184, 859, 763

\*...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

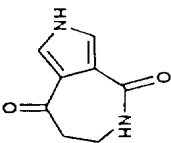
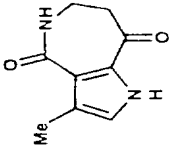
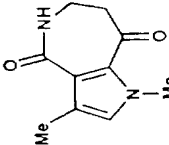
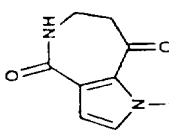
表 3

化合物 番号	構造式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
9		無色ブリスム状晶 174.0-176.0 °C (アセトニトリル)	(270MHz) 2.86(2H, m), 3.52(2H, m), 3.97(3H, s), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 6.87(1H, d, J= 2.6Hz), 7.98(1H, br. s)	(KBr) 3349, 1652, 1522, 1505, 1402, 1381, 1261, 1213, 892, 770
10		無色粉末状結晶 218.0-220.0 °C (アセトニトリル - イソプロピル エーテル)	(270MHz) 2.82(2H, m), 3.52(2H, m), 3.74(3H, s), 6.90(1H, br. s), 7.34~7.36(2H, m)	(KBr) 3176, 1652, 1547, 1519, 1464, 1369, 1321, 1246, 1178, 1145, 910, 811
11		無色針状晶 146.5-149.0 °C (クロロホルム - ヘキサン)	(400MHz) 1.40(3H, t, J=7.1Hz), 2.87(2H, m), 3.50 (2H, m), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 6.29(1H, br. s), 6.82(1H, d, J=2.7Hz), 6.94(1H, d, J=2.7Hz)	(KBr) 3185, 3046, 2938, 1668, 1643, 1526, 1501, 1414, 1386, 1310, 1279, 1257, 1214, 1194, 894, 812
12		無色針状晶 285-287 °C (分解) (メタノール- イソプロピル エーテル)	(400MHz) 2.71(2H, m), 3.33(2H, m), 6.57(1H, s), 7.11(1H, d, J=2.4Hz), 8.29(1H, br. s), 12.13(1H, br. s)	(KBr) 3306, 3037, 2956, 1642, 1503, 1438, 1407, 1395, 1268, 882, 762

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

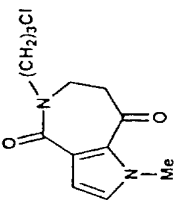
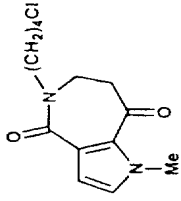
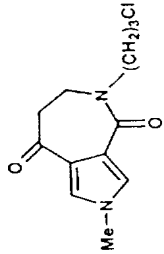
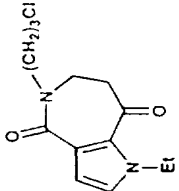


表 4

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) ...測定方法
1 3		無色粉末状結晶 287 °C以上 (メタノール - イソプロピル エーテル)	(400MHz) 2.65(2H, m), 3.29(2H, m), 7.34(1H, s), 7.43(1H, s), 7.80(1H, br. s), 11.97(1H, br. s)	(KBr) 3309, 3120, 3057, 2946, 2880, 1647, 1620, 1526, 1474, 1456, 1419, 1377, 1360, 910, 838, 810, 759
1 4		無色粉末状結晶 251.0-252.5 °C (分解) (アセトニトリル -イソプロピル エーテル)	(400MHz)(DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 2.20(3H, s), 2.66(2H, m), 3.29(2H, m), 6.94(1H, d, J=2.6Hz), 7.89(1H, br. s), 11.86(1H, br. s)	(KBr) 3324, 3078, 2959, 2924, 1634, 1607, 1553, 1511, 1473, 1450, 1397, 1339, 901, 803
1 5		無色粉末状結晶 183.0-183.5 °C (酢酸エチル)	(400MHz) 2.30(3H, s), 2.82(2H, m), 3.47(2H, m), 3.90(3H, s), 6.17(1H, br. s), 6.69(1H, s)	(KBr) 3187, 3064, 2928, 1639, 1501, 1442, 1406, 1379, 1319, 1262, 1206, 1047, 901, 800
1 6		無色針状晶 170.5-171.5 °C (酢酸エチル - ヘキサン)	(400MHz) 2.83(2H, m), 3.49(2H, m), 5.60(2H, s), 6.78(1H, br. s), 6.87(1H, d, J=2.7Hz), 6.97(1H, d, J=2.7Hz), 7.11(2H, m), 7.24-7.34(3H, m)	(KBr) 3195, 3064, 1656, 1526, 1498, 1453, 1408, 1305, 1271, 1217, 1118, 1023, 992, 893, 752, 696

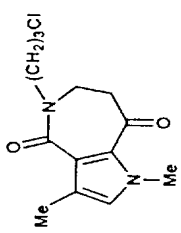
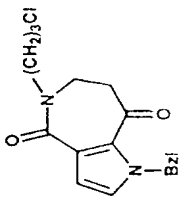
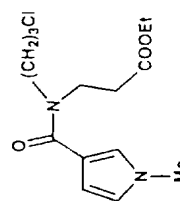
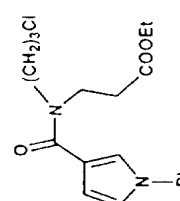
\* ...特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 5

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( )…測定方法
17		淡黄色アリスラム状晶 110.0-113.0 °C (酢酸エチル- ヘキサン)	(270MHz) 2.14(2H, quint, J=6.7Hz), 2.85 (2H, dd, J=4.0Hz, 6.6Hz), 3.62 (2H, t, J=6.7Hz), 3.69(2H, m), 3.75 (2H, t, J=6.7Hz), 3.95(3H, s), 6.77 (1H, d, J=2.6Hz), 6.84(1H, d, J=2.6Hz)	(KBr) 3101, 2938, 1660, 1626, 1524, 1508, 1474, 1441, 1410, 1378, 1293, 1248, 1183, 1146, 1074, 985, 914, 805, 761, 652
18		無色針状晶 100.0-102.0°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.76~1.91(4H, m), 2.83(2H, dd, J=, 4.0Hz, 6.4Hz), 3.57~3.69(6H, m), 3.95(3H, s), 6.76(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz)	(KBr) 1654, 1622, 1506, 1410, 1377, 1308, 1240, 1204, 922, 760, 744
19		無色粉末状結晶	(270MHz) 2.13(2H, quint, J=6.6Hz), 2.80(2H, m), 3.62(2H, t, J=6.6Hz), 3.66(2H, m), 3.71(2H, t, J=6.6Hz), 3.73(3H, s), 7.28~7.31(2H, m)	(KBr) 3454, 3110, 2948, 1654, 1612, 1553, 1519, 1490, 1250, 1172, 1048, 940, 862, 830, 725
20		無色油状物	(400MHz) 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.14(2H, quint, J=, 6.7Hz), 2.85(2H, m), 3.61(2H, t, J=6.7Hz), 3.68(2H, m), 3.74(2H, t, J=6.7Hz), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 6.78(1H, d, J=2.7Hz), 6.92(1H, d, J=2.7Hz)	(film) 1653, 1625, 1520, 1497, 1411, 1288, 1243, 912, 755

\*…特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 6

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( )…測定方法
2 1		無色油状物	(400MHz) 2.14(2H, quint, J=6.7Hz), 2.27(3H, s), 2.79(2H, m), 3.54~3.68(4H, m), 3.72(2H, t, J=6.7Hz), 3.87(3H, s), 6.66(1H, s)	(film) 2954, 1627, 1500, 1443, 1377, 1247, 918, 775
2 2		無色油状物	(400MHz) 2.13(2H, m), 2.81(2H, m), 3.61 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66(2H, m), 3.74(2H, t, J=6.9Hz), 5.57(2H, s), 6.83(1H, d, J=2.7Hz), 6.95 (1H, d, J=2.7Hz), 7.10(2H, m), 7.23~7.34(3H, m)	(film) 2943, 1627, 1522, 1496, 1411, 1287, 1244, 1188, 1074, 914, 754, 735, 705
2 3		淡黄色油状物	(400MHz) 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 2.12(2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 3.57(2H, t, J=6.4Hz), 3.62~3.68(5H, m), 3.80(2H, t, J=7.3Hz), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 6.33(1H, m), 6.54 (1H, t, J=2.5Hz), 7.05(1H, t, J=2.0Hz)	(film) 2980, 1730, 1611, 1540, 1474, 1448, 1424, 1375, 1273, 1188, 1051, 754
2 4		淡黄色油状物	(400MHz) 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.16(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.60(2H, t, J= 6.2Hz), 3.70(2H, m), 3.85(2H, m), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 6.55(1H, m), 7.03(1H, m), 7.30(1H, m), 7.38~ 7.48(4H, m), 7.50(1H, m)	(film) 2980, 1730, 1618, 1541, 1509, 1423, 1379, 1280, 1226, 1192, 1146, 1074, 752, 693

\*…特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 7

化合物 番号	構造式	性状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
2 5		無色油状物	(400MHz) 2.07~2.21(2H,m), 2.73(2H,t, J=7.0Hz), 3.57(2H,t, J=6.3Hz), 3.65(3H,s), 3.70 (2H,t, J=7.3Hz), 3.79(2H,t, J=6.8Hz), 6.34(1H,m), 6.55(1H,m), 7.09(1H,m)	(film) 2952, 1728, 1568, 1539, 1480, 1436, 1374, 1276, 1214, 754
2 6		無色粉末状結晶	(400MHz) 1.07~1.43(10H,m), 1.60~1.69(2H,m), 1.72~1.85(4H,m), 1.92~2.05(4H,m), 2.14(2H,m), 2.56(2H,m), 2.87(2H,m), 3.57(2H,t, J=6.5Hz), 3.60~3.69(5H,m), 3.80(2H,m), 4.96(1H,br.s), 6.40(1H,s), 6.51(1H,t, J=6.5Hz), 7.08(1H,s)	(KBr) 2945, 2855, 1605, 1537, 1452, 1393, 1311, 1282, 1244, 1210, 1137, 1073, 818, 757, 710, 659
2 7		無色粉末状結晶 97.0~98.5°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 2.16(2H,m), 2.81(2H,m), 3.64 (2H,t, J=6.4Hz), 3.75~3.81(4H,m), 6.92(1H,d, J=2.8Hz), 6.99(1H,d, J= 2.8Hz), 7.22~7.27(2H,m), 7.40~ 7.46(3H,m)	(KBr) 3097, 1669, 1655, 1626, 1525, 1497, 1411, 1377, 1332, 1291, 1267, 1190, 1160, 908, 760, 752, 700
2 8		無色粉末状結晶 116.5~118.0°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 2.16(2H,m), 2.87(2H,m), 3.64 (2H,t, J=6.4Hz), 3.71~3.79(4H,m), 7.37~7.52(5H,m), 7.73(1H,d, J=2.5Hz), 7.75(1H,d, J=2.6Hz)	(KBr) 3130, 1662, 1630, 1519, 1478, 1425, 1312, 1265, 1206, 1070, 924, 762, 687

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 8

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
2 9		無色粉末状結晶 107.0 ~ 108.5 °C (酢酸エチル - ヘキサン)	(400MHz) 2.05(2H, quint, J=6.7Hz), 2.22(2H, m), 2.61(1H, d, J=7.8Hz), 3.33(1H, m), 3.52 ~ 3.69(5H, m), 3.72(3H, s), 4.85 ~ 4.93(1H, m), 6.60(1H, d, J=2.9Hz), 6.66(1H, d, J=2.9Hz)	(KBr) 3328, 2953, 1586, 1542, 1513, 1483, 1441, 1286, 1046, 956, 730
3 0		淡黄色油状物	(400MHz) 1.95(1H, m), 2.09(2H, quint, J=6.7Hz), 2.48(1H, m), 3.29(1H, m), 3.37(3H, s), 3.59(2H, t, J=6.6Hz), 3.62(3H, s), 3.63 ~ 3.76(3H, m), 4.39(1H, t, J=3.8Hz), 6.60(1H, d, J=2.9Hz), 6.69(1H, d, J=2.9Hz)	(film) 3462, 2930, 1612, 1541, 1508, 1481, 1426, 1364, 1286, 1251, 1165, 1072, 1022, 950, 866, 734
3 1		黄色油状物	(400MHz) 2.07(2H, quint, J=6.6Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4Hz), 3.62(3H, s), 3.70 (2H, t, J=6.6Hz), 3.73(2H, d, J=6.9Hz), 6.13(1H, dt, J=6.9Hz, 9.8Hz), 6.66 (1H, d, J=2.9Hz), 6.69(1H, d, J=9.8Hz), 6.74(1H, d, J=2.9Hz)	(film) 3406, 1612, 1544, 1508, 1438, 1305, 1271, 1177, 1028, 817, 731
3 2		黄色油状物	(400MHz) 2.63 ~ 2.72(6H, m), 2.93(2H, m), 3.10(4H, m), 3.67(2H, m), 3.78(2H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 6.85(2H, m), 6.95(2H, m)	(film) 2945, 2817, 1652, 1626, 1510, 1455, 1410, 1380, 1303, 1247, 1164, 1141, 1008, 914, 816, 760

\* ……特に指定のない場合は、C D C l<sub>3</sub> 中、T M S を内部標準として測定

表 9

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
3 3		黄色油状物 (二塩酸塩) 無色油状物	(270MHz) 1.88(2H, quint, J=7.3Hz), 2.48 (2H, t, J=7.3Hz), 2.62(4H, m), 2.84(2H, m), 3.12(4H, m), 3.58~3.74(4H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.81~7.02(5H, m)	(film) 2945, 2819, 1654, 1624, 1509, 1410, 1380, 1246, 1163, 920, 817, 748
3 4		無色プリズム状晶 139.5~142.0°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.53~1.78(4H, m), 2.44(2H, m), 2.59 (4H, m), 2.82(2H, dd, J=4.1Hz, 6.4Hz), 3.11(4H, m), 3.58~3.68(4H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 6.84~6.90 (2H, m), 6.90~6.98(2H, m)	(KBr) 1643, 1617, 1504, 1409, 1378, 1248, 1136, 921, 816, 762
3 5		無色油状物	(400MHz) 1.88(2H, quint, J=7.3Hz), 2.28(3H, s), 2.48(2H, t, J=7.3Hz), 2.61(4H, m), 2.79(2H, m), 3.12(4H, m), 3.58~3.66 (4H, m), 3.87(3H, s), 6.66(1H, s), 6.87(2H, m), 6.95(2H, m)	(film) 2944, 2819, 1626, 1509, 1444, 1377, 1233, 1132, 923, 816
3 6		無色油状物	(400MHz) 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 1.87(2H, quint, J=7.2Hz), 2.47(2H, t, J=7.2Hz), 2.61 (4H, m), 2.84(2H, m), 3.11(4H, m), 3.64~3.68(4H, m), 4.35(2H, t, J=7.1Hz), 6.70(1H, d, J=2.6Hz), 6.84~6.96(5H, m)	(film) 2931, 2819, 1652, 1634, 1505, 1411, 1243, 910, 817, 755

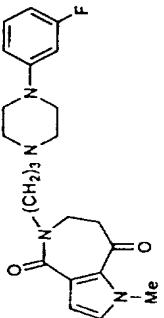
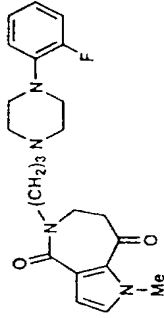
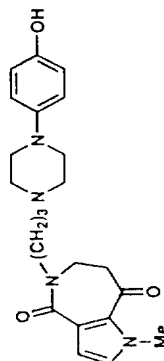
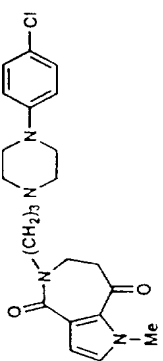
\* …特に指定のない場合は、C D C l、中、T M Sを内部標準として測定

表 10

化合物 番号	構造式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R ( $\delta$ ppm) *	I R ( $\text{cm}^{-1}$ ) ( )…測定方法
37		淡黄色油状物	(400MHz) 1.90(2H, m), 2.49(2H, m), 2.62(4H, m), 2.81(2H, m), 3.12(4H, m), 3.70(2H, m), 3.77(2H, m), 6.84~6.91(2H, m), 6.91~ 7.01(4H, m), 7.22~7.28(2H, m), 7.38~ 7.47(3H, m)	(film) 2944, 2819, 1665, 1628, 1510, 1456, 1412, 1376, 1307, 1264, 1234, 1163, 906, 826, 752, 697
38		淡黄色油状物	(400MHz) 1.87(2H, m), 2.47(2H, m), 2.61(4H, m), 2.80(2H, m), 3.11(4H, m), 3.61~3.70 (4H, m), 5.57(2H, s), 6.83~6.89(3H, m), 6.91~6.98(3H, m), 7.10(2H, m), 7.23~ 7.33(3H, m)	(film) 2943, 2819, 1654, 1624, 1509, 1498, 1455, 1411, 1288, 1243, 1163, 920, 817, 753
39		無色粉末状結晶 140.0~141.0 °C (酢酸エチル- イソプロピル エーテル)	(270MHz) 1.87(2H, quint, J=7.3Hz), 2.47 (2H, t, J=7.3Hz), 2.62(4H, m), 2.79(2H, m), 3.12(4H, m), 3.60~3.68(4H, m), 3.72(3H, s), 6.87(2H, m), 6.95(2H, m), 7.27~7.29(2H, m)	(KBr) 3122, 2944, 2822, 1654, 1615, 1547, 1511, 1482, 1433, 1374, 1247, 1234, 1181, 1134, 1028, 965, 936, 826
40		淡黄色油状物	(400MHz) 1.88(2H, quint, J=7.3Hz), 2.47 (2H, m), 2.61(4H, m), 2.83(2H, m), 3.20(4H, m), 3.63~3.72(4H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.80~6.87(2H, m), 6.92(2H, m), 7.25(2H, m)	(film) 1653, 1624, 1600, 1501, 1410, 1380, 1246, 760

\*…特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

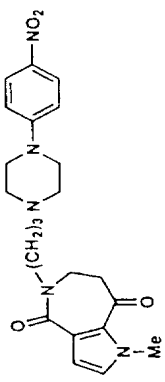
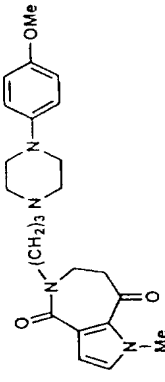
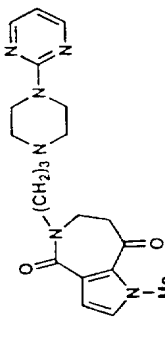
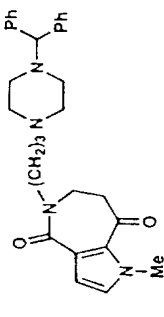
表 1 1

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
4 1		無色油状物	(400MHz) 1.87(2H, m), 2.47(2H, m), 2.60(4H, m), 2.84(2H, m), 3.20(4H, m), 3.67(4H, m), 3.95(3H, s), 6.51(1H, m), 6.58(1H, m), 6.66(1H, m), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 7.17(1H, m)	(film) 2945, 2821, 1654, 1616, 1582, 1522, 1501, 1448, 1410, 1381, 1307, 1248, 1180, 999, 974, 914, 845, 760, 684
4 2		黄色油状物	(400MHz) 1.88(2H, m), 2.49(2H, m), 2.64(4H, m), 2.84(2H, m), 3.12(4H, m), 3.67(4H, m), 3.95(3H, s), 6.78(1H, d, J=2.7Hz), 6.83(1H, d, J=2.7Hz), 6.88~7.08 (4H, m)	(film) 2945, 2820, 1652, 1625, 1522, 1502, 1455, 1410, 1380, 1245, 1205, 1141, 1013, 913, 802, 758
4 3		無色粉末状結晶 188.0~190.0 °C (クロロホルム- ヘキサン)	(270MHz) 1.88(2H, quint, J=7.3Hz), 2.47 (2H, t, J=7.3Hz), 2.61(4H, m), 2.84(2H, dd, J=4.0Hz, 7.1Hz), 3.07(4H, m), 3.67(4H, m), 3.95(3H, s), 6.73~6.88(6H, m)	(KBr) 3366, 2947, 2820, 1659, 1612, 1514, 1504, 1448, 1407, 1381, 1306, 1246, 922, 820, 760
4 4		無色油状物	(400MHz) 1.87(2H, m), 2.47(2H, m), 2.60(4H, m), 2.84(2H, m), 3.16(4H, m), 3.66(4H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.80~6.86(3H, m), 7.19(2H, m)	(film) 2946, 2821, 1653, 1624, 1522, 1499, 1410, 1380, 1306, 1246, 920, 820, 759, 675

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

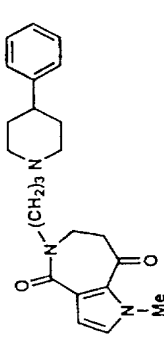
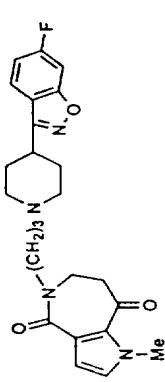
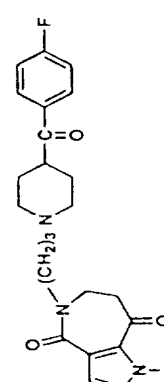
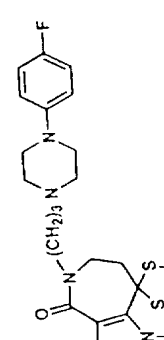


表 12

化合物 番号	構造式	性状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
4 5		橙色プリズム状晶 142.0-144.5 °C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.87(2H, m), 2.50(2H, m), 2.60(4H, m), 2.84(2H, m), 3.42(4H, m), 3.57(4H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.81(2H, m), 6.84(1H, d, J=2.6Hz), 8.12(2H, m)	(KBr) 2947, 1648, 1599, 1505, 1412, 1381, 1323, 1241, 1106, 1021, 912, 829, 754, 692
4 6		淡褐色油状物	(400MHz) 1.87(2H, m), 2.47(2H, m), 2.61(4H, m), 2.83(2H, m), 3.09(4H, m), 3.56(4H, m), 3.76(3H, s), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J= 2.6Hz), 6.79~6.85(3H, m), 6.85~ 6.92(2H, m)	(film) 2945, 2816, 1653, 1626, 1512, 1456, 1410, 1380, 1246, 1181, 1035, 912, 825, 760
4 7		淡黄色油状物	(400MHz) 1.88(2H, m), 2.46(2H, m), 2.50(4H, m), 2.84(2H, m), 3.67(4H, m), 3.82(4H, m), 3.95(3H, s), 6.47(1H, t, J=4.8Hz), 6.77(1H, d, J=2.7Hz), 6.83(1H, d, J= 2.7Hz), 8.29(2H, d, J=4.8Hz)	(film) 2944, 1652, 1625, 1586, 1547, 1501, 1446, 1410, 1380, 1359, 1307, 1247, 983, 797, 748
4 8		無色油状物	(400MHz) 1.81(2H, m), 2.35~2.54(10H, m), 2.80(2H, m), 3.57~3.67(4H, m), 3.94(3H, s), 4.21(1H, s), 6.75 (1H, d, J=2.6Hz), 6.81(1H, d, J= 2.6Hz), 7.16(2H, m), 7.25(4H, m), 7.40(4H, m)	(film) 2809, 1626, 1522, 1501, 1410, 1380, 1246, 1151, 1009, 747, 708

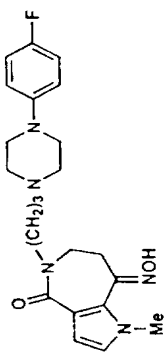
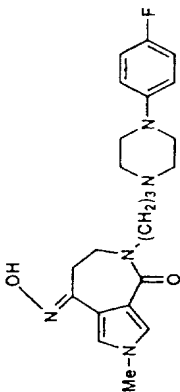
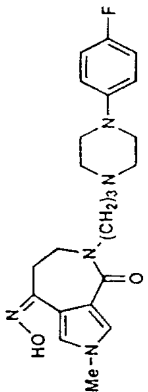
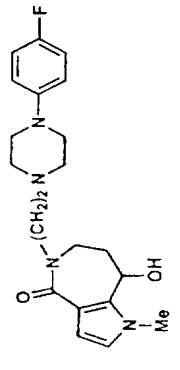
\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 13

化合物 番号	構造式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
49		黄色油状物	(400MHz) 1.72~1.94(6H, m), 2.07(2H, m), 2.42~2.55(3H, m), 2.84(2H, m), 3.06(2H, d, J=11.2Hz), 3.66(4H, m), 3.95(3H, s), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 7.16~7.24 (3H, m), 7.24~7.32(2H, m)	(film) 2933, 1652, 1626, 1522, 1503, 1472, 1410, 1380, 1247, 760, 701
50		黄色油状物	(400MHz) 1.88(2H, m), 2.03~2.20(6H, m), 2.48(2H, m), 2.85(2H, m), 3.02~ 3.12(3H, m), 3.63~3.71(4H, m), 3.95(3H, s), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 7.05(1H, dt, J=2.1Hz, 8.8Hz), 7.23(1H, dd, J=2.1Hz, 8.5Hz), 7.68(1H, dd, J=5.1Hz, 8.8Hz)	(film) 2946, 2810, 1620, 1522, 1502, 1474, 1411, 1381, 1307, 1272, 1247, 1123, 1087, 956, 914, 841, 816, 759, 666
51		淡黄色プリズム状晶 127.5~130.5 °C (酢酸エチル- ヘキサン)	(270MHz) 1.77~1.93(6H, m), 2.10(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.84(2H, dd, J=3.6Hz, 6.9Hz), 3.01(2H, m), 3.20(1H, m), 3.59~3.72(4H, m), 3.95(3H, s), 6.77(1H, d, J=2.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 7.14(2H, t, J= 8.9Hz), 7.96(2H, dd, J=5.6Hz, 8.9Hz)	(KBr) 2946, 2774, 1672, 1630, 1595, 1519, 1501, 1407, 1380, 1305, 1267, 1243, 1205, 1159, 979, 922, 854, 788, 744
52		淡黄色油状物 〔二塩酸塩〕 淡黄色粉末状結晶 196 °C (分解) (エタノール- エチルエーテル)	(400MHz) 1.82(2H, quint, J=7.3Hz), 2.45 (2H, t, J=7.3Hz), 2.60(4H, m), 2.69(2H, d, J=9.1Hz), 3.11(4H, m), 3.41~3.70(8H, m), 3.99(3H, s), 6.64(1H, d, J=2.9Hz), 6.70(1H, d, J= 2.9Hz), 6.86(2H, m), 6.94(2H, m)	(film) 2921, 2817, 1608, 1508, 1427, 1401, 1355, 1303, 1232, 1162, 1141, 816, 734

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 1 4

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
5 3		無色油状物	(270MHz) 1.89(2H, m), 2.50(2H, m), 2.67(4H, m), 3.05(2H, m), 3.18(4H, m), 3.53(2H, m), 3.61(2H, t, J=6.9Hz), 3.67(3H, s), 6.60(1H, d, J=3.0Hz), 6.64(1H, d, J=3.0Hz), 6.86(2H, m), 6.96(2H, m)	(film) 3406, 1602, 1508, 1464, 1438, 1238, 1164, 971, 929, 821
5 4		無色粉末状結晶 148.0-151.0 °C (酢酸エチル- イソプロピル エーテル)	(270MHz) (DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 1.71(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(4H, m), 2.77(2H, t, J=5.3Hz), 3.07(4H, m), 3.39~3.47(4H, m), 3.65(3H, s), 6.89~7.05(5H, m), 7.21(1H, d, J=2.6Hz), 10.69(1H, s)	(KBr) 3252, 2932, 2827, 1606, 1535, 1511, 1432, 1356, 1312, 1247, 1132, 1048, 928, 818, 786,
5 5		淡黄色板状晶 190.5-192.0 °C (アセトニトリル)	(270MHz) (DMSO-d <sub>6</sub> /TMS) 1.70(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(4H, m), 2.66(2H, m), 3.06 (4H, m), 3.45~3.49(4H, m), 3.69(3H, s), 6.90~7.06(4H, m), 7.33(1H, d, J=2.6Hz), 7.92 (1H, d, J=2.6Hz), 10.91(1H, s)	(KBr) 3121, 2947, 2825, 1607, 1534, 1514, 1479, 1434, 1310, 1276, 1243, 1234, 1172, 984, 919, 825
5 6		無色プリズム状晶 185.5-187.5 °C (イソプロ パノール)	(400MHz) 2.31(2H, m), 2.53~2.65(3H, m), 2.69~2.84(3H, m), 3.09(4H, m), 3.31(1H, m), 3.47(1H, m), 3.57 (1H, m), 3.68(3H, s), 4.03(1H, br. s), 4.22(1H, m), 4.91(1H, m), 6.57 (1H, d, J=2.9Hz), 6.63(1H, d, J=2.9Hz), 6.83(2H, m), 6.92(2H, m)	(KBr) 3282, 2812, 1582, 1512, 1430, 1358, 1233, 1141, 1060, 958, 916, 827, 732

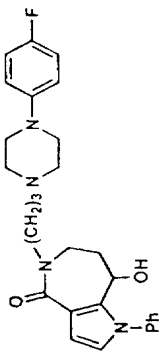
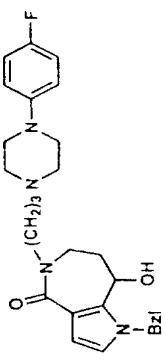
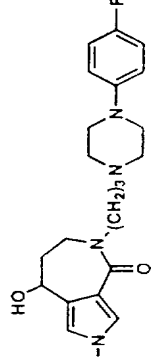
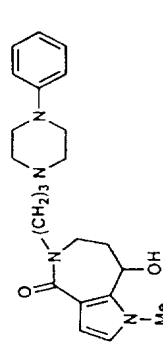
\* ……特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 15

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) … 測定方法
5 7		無色粉末状結晶 166.0-167.5 °C (酢酸エチル)	(400MHz) 1.82(2H, quint, J=7.3Hz), 2.15~2.32 (3H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.60 (4H, m), 3.11(4H, m), 3.34(1H, m), 3.52(1H, m), 3.59~3.70(2H, m), 3.72 (3H, s), 4.91(1H, br. s), 6.61(1H, d, J=2.9Hz), 6.70(1H, d, J=2.9Hz), 6.87 (2H, m), 6.95(2H, m)	(KBr) 3258, 2820, 1595, 1509, 1482, 1432, 1378, 1287, 1220, 1162, 1027, 952, 926, 832, 742, 674
5 8		無色粉末状結晶 197.0-198.5 °C (エタノール)	(400MHz) 1.50~1.65(4H, m), 2.21(2H, m), 2.42 (2H, m), 2.59(4H, m), 3.10(4H, m), 3.28 (1H, m), 3.47(1H, m), 3.58(1H, m), 3.71 (3H, s), 4.88(1H, t, J=4.6Hz), 6.59 (1H, d, J=2.9Hz), 6.66(1H, d, J=2.9Hz), 6.82~6.91(2H, m), 6.94(2H, m)	(KBr) 3316, 1582, 1512, 1292, 1232, 1056, 949, 831, 731
5 9		無色針状結晶 161.0-163.0 °C (クロロホルム- エチルエーテル)	(400MHz) 1.77(2H, quint, J=7.2Hz), 2.10(1H, m), 2.22(1H, m), 2.23(3H, s), 2.42(2H, t, J=7.2Hz), 2.59(4H, m), 3.10(4H, m), 3.30(1H, dd, J=8.0Hz, 15.0Hz), 3.39~3.59(3H, m), 3.62(3H, s), 4.85(1H, t, J=5.6Hz), 6.39(1H, s), 6.85(2H, m), 6.94(2H, m)	(KBr) 3346, 2949, 1590, 1560, 1513, 1480, 1442, 1305, 1245, 1165, 1053, 817
6 0		無色粉末状結晶 146.0-147.0 °C (クロロホルム- ヘキサン)	(400MHz) 1.43(3H, t, J=7.3Hz), 1.83(2H, quint, J=7.3Hz), 2.23(2H, m), 2.45(2H, t, J= 7.3Hz), 2.60(4H, m), 3.11(4H, m), 3.34(1H, m), 3.52~3.71(3H, m), 3.98~4.16(2H, m), 4.93(1H, t, J= 4.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.0Hz), 6.75(1H, d, J=3.0Hz), 6.86(2H, m), 6.94(2H, m)	(KBr) 3298, 2944, 2825, 1583, 1512, 1448, 1245, 1158, 1056, 818

\* … 特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 16

化合物 番号	構造式	性状 熔点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
6 1		無色鱗片状結晶 190.5-192.0°C (クロロホルム- ジエチルエーテル)	(400MHz) 1.86(2H, m), 2.18(2H, m), 2.48(2H, m), 2.61(4H, m), 3.11(4H, m), 3.37(1H, m), 3.63(2H, t, J=7.2Hz), 3.78(1H, m), 4.88(1H, t, J=4.1Hz), 6.78(1H, d, J= 3.0Hz), 6.83~6.90(3H, m), 6.95(2H, m), 7.39~7.53(5H, m)	(KBr) 3111, 2829, 1610, 1509, 1432, 1302, 1236, 1174, 1124, 1060, 907, 826, 766, 696
6 2		淡黄色油状物	(400MHz) 1.82(2H, m), 2.15(2H, m), 2.45(2H, m), 2.60(4H, m), 3.11(4H, m), 3.31(1H, m), 3.53(1H, m), 3.58~3.73(3H, m), 4.76 (1H, t, J=4.3Hz), 5.15(1H, d, J=16.1Hz), 5.43(1H, d, J=16.1Hz), 6.69(1H, d, J= 2.9Hz), 6.78(1H, d, J=2.9Hz), 6.86(2H, m), 6.95(2H, m), 7.04(2H, m), 7.25~7.35(3H, m)	(KBr) 3310, 2944, 2821, 1590, 1540, 1508, 1456, 1369, 1235, 1163, 1054, 956, 920, 816, 731, 700
6 3		無色油状物	(270MHz) 1.84(2H, quint, J=7.3Hz), 2.06~2.26 (3H, m), 2.46(2H, m), 2.61(4H, m), 3.12 (4H, m), 3.33(1H, m), 3.57(2H, t, J=7.3Hz), 3.59(1H, m), 3.63(3H, s), 4.94(1H, t, J=5.3Hz), 6.64(1H, d, J=2.6Hz), 6.83~6.98(4H, m), 7.22(1H, d, J=2.6Hz)	(film) 3500-3200, 2946, 2824, 1592, 1538, 1505, 1455, 1378, 1235, 1163, 1054, 925, 818, 751
6 4		無色粉末状結晶 167.5-170.0°C (イソプロパノール- ルイソプロピ ルエーテル)	(400MHz) 1.81(2H, quint, J=7.3Hz), 2.22(2H, m), 2.44(2H, m), 2.61(4H, m), 3.20(4H, m), 3.33(1H, m), 3.48(1H, m), 3.63(2H, m), 3.72(3H, s), 4.89(1H, t, J=4.3Hz), 6.59(1H, d, J=2.9Hz), 6.64(1H, d, J= 2.9Hz), 6.84(1H, d, J=7.3Hz), 6.91(2H, d, J=8.1Hz), 7.25(2H, m)	(KBr) 3278, 2813, 1598, 1508, 1430, 1236, 920, 759, 741, 692

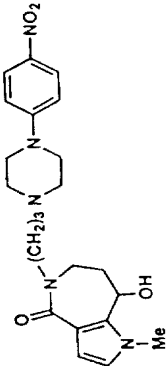
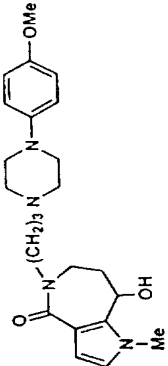
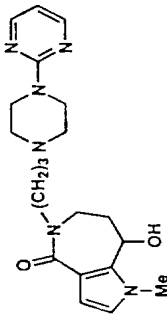
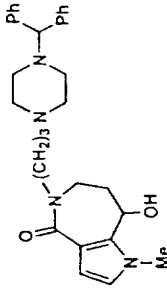
\* ……特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 17

化合物 番号	構造式	性状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
6 5		無色プリズム状結晶 163.5-168.5°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.80(2H, m), 2.22(2H, m), 2.43(2H, m), 2.58(4H, m), 3.19(4H, m), 3.32(1H, m), 3.48(1H, m), 3.57~3.69(2H, m), 3.72 (3H, s), 4.89(1H, t, J=4.4Hz), 6.51 (1H, dt, J=1.9Hz, 8.2Hz), 6.57(1H, m), 6.60(1H, d, J=2.9Hz), 6.66(1H, m), 6.68(1H, d, J=2.9Hz), 7.17(1H, m)	(KBr) 3273, 2837, 1596, 1509, 1495, 1430, 1263, 1182, 996, 973, 759, 740, 684
6 6		無色粉末状結晶 138.0-140.0°C (酢酸エチル)	(400MHz) 1.82(2H, quint, J=7.3Hz), 2.23 (2H, m), 2.46(2H, m), 2.63(4H, m), 3.11 (4H, m), 3.34(1H, m), 3.52(1H, m), 3.59~ 3.70(2H, m), 3.72(3H, s), 4.90(1H, t, J=4.5Hz), 6.61(1H, d, J=2.9Hz), 6.70 (1H, d, J=2.9Hz), 6.88~7.08(4H, m)	(KBr) 3312, 2948, 2816, 1587, 1540, 1501, 1447, 1302, 1259, 1238, 1142, 1063, 984, 758
6 7		無色油状物	(270MHz) 1.83(2H, quint, J=7.3Hz), 2.21(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.60(4H, m), 3.07(4H, m), 3.34(1H, m), 3.57~3.71 (3H, m), 3.72(3H, s), 4.91(1H, m), 6.63 (1H, d, J=2.6Hz), 6.72(1H, d, J=2.6Hz), 6.75~6.84(4H, m)	(film) 3250, 2947, 2822, 1585, 1513, 1445, 1364, 1259, 1049, 956, 817, 730
6 8		無色粉末状結晶 181.0-183.0°C (クロロホルム- 酢酸エチル)	(400MHz) 1.80(2H, m), 2.22(2H, m), 2.43(2H, m), 2.59(4H, m), 3.15(4H, m), 3.33(1H, m), 3.50(1H, m), 3.56~3.69(2H, m), 3.72 (3H, s), 4.89(1H, m), 6.61(1H, d, J= 2.9Hz), 6.69(1H, d, J=2.9Hz), 6.82 (2H, m), 7.19(2H, m)	(KBr) 3236, 2947, 1582, 1538, 1500, 1249, 1140, 1051, 954, 810, 742

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 1 8

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
6 9		橙色プリズム状晶 177.0-178.5°C (クロロホルム- イソプロピル エーテル)	(400MHz) 1.81(2H, quint, J=7.3Hz), 2.13~ 2.31(3H, m), 2.45(2H, m), 2.59(4H, m), 3.33(1H, m), 3.41(4H, m), 3.50~3.71 (3H, m), 3.72(3H, s), 4.91(1H, br. s), 6.62(1H, d, J=2.9Hz), 6.70(1H, d, J= 2.9Hz), 6.81(2H, m), 8.11(2H, m)	(KBr) 3299, 2922, 1599, 1509, 1483, 1320, 1240, 1103, 1090, 1021, 951, 824, 753, 731, 656
7 0		淡黄色粉末状結晶 155.0-158.0°C (クロロホルム- イソプロピル エーテル)	(400MHz) 1.81(2H, quint, J=7.3Hz), 2.22 (2H, m), 2.44(2H, m), 2.61(4H, m), 3.09(4H, m), 3.33(1H, m), 3.51(1H, m), 3.57~3.69(2H, m), 3.72(3H, s), 3.76 (3H, s), 4.89(1H, t, J=4.6Hz), 6.60(1H, d, J=2.9Hz), 6.69(1H, d, J=2.9Hz), 6.83 (2H, m), 6.89(2H, m)	(KBr) 3304, 2947, 2821, 1597, 1513, 1441, 1288, 1244, 1042, 827, 739
7 1		無色プリズム状晶 169.0-172.5°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.81(2H, quint, J=7.3Hz), 2.22(2H, m), 2.42(2H, m), 2.49(4H, m), 3.33(1H, m), 3.49(1H, m), 3.59~3.70(2H, m) 3.72 (3H, s), 3.81(4H, m), 4.89(1H, t, J=4.4Hz), 6.46(1H, t, J=4.8Hz), 6.60(1H, d, J= 2.9Hz), 6.68(1H, d, J=2.9Hz), 8.29(2H, d, J=4.8Hz)	(KBr) 3250, 2852, 1610, 1584, 1546, 1508, 1482, 1449, 1358, 1306, 1254, 1048, 985, 956, 796, 744
7 2		無色油状物	(400MHz) 1.76(2H, m), 2.19(2H, m), 2.32~2.57 (10H, m), 3.28(1H, m), 3.47(1H, m), 3.53~ 3.66(2H, m), 3.71(3H, s), 4.22(1H, s), 4.88(1H, t, J=4.5Hz), 6.59(1H, d, J= 2.9Hz), 6.67(1H, d, J=2.9Hz), 7.16(2H, t, J= 7.3Hz), 7.26(4H, m), 7.40(4H, m)	(film) 3319, 2944, 2809, 1590, 1540, 1509, 1450, 1282, 1150, 1056, 1008, 956, 733, 707

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

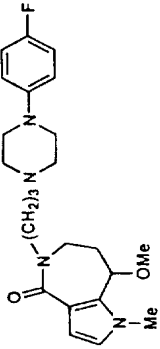
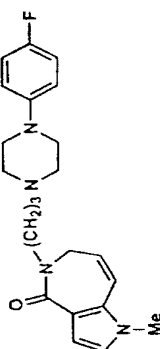
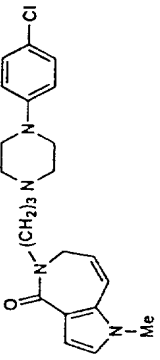
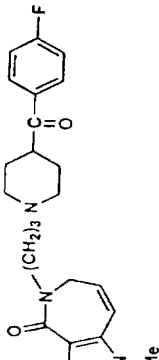
表 1 9

化合物 番号	構造式	性状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
7 3		黄色油状物	(400MHz) 1.82~1.93(6H,m), 2.10~2.31(4H,m), 2.44~2.59(3H,m), 3.12(2H,d, J=11.3Hz), 3.33(1H,m), 3.46~3.69(3H,m), 3.72 (3H,s), 4.90(1H,t, J=4.6Hz), 6.59(1H,d, J=2.9Hz), 6.66(1H,d, J=2.9Hz), 7.17~ 7.25 (3H,m), 7.25~7.33(2H,m)	(film) 3312, 2924, 1591, 1540, 1511, 1482, 1440, 1364, 1256, 1052, 955, 733, 700
7 4		無色アリスラム状晶 142.5~147.0°C (クロロホルム- 酢酸エチル)	(400MHz) 1.82(2H,m), 2.02~2.19(6H,m), 2.23 (2H,m), 2.31(2H,m), 2.98~3.15(3H,m), 3.35(1H,m), 3.50~3.71(3H,m), 3.73 (3H,m), 4.91(1H,m), 6.61(1H,d, J=2.9Hz), 6.70(1H,d, J=2.9Hz), 7.04(1H,dt, J= 2.1Hz, 8.8Hz), 7.23(1H,dd, J=2.1Hz, 8.5Hz), 7.69(1H,dd, J=5.1Hz, 8.8Hz),	(KBr) 3252, 2947, 1586, 1544, 1515, 1419, 1351, 1298, 1112, 1057, 958, 835, 730
7 5		無色粉末状結晶 175.5~178.0°C (分解) (イソプロパノール- ルエーテル)	(400MHz) 1.72~1.87(6H,m), 2.07(2H,m), 2.21 (2H,m), 2.38(2H,m), 2.98(2H,m), 3.18 (1H,m), 3.30(1H,m), 3.44(1H,m), 3.56 (1H,m), 3.63(1H,m), 3.72(3H,s), 4.88 (1H,t, J=4.8Hz), 6.58(1H,d, J=2.9Hz), 6.65(1H,d, J=2.9Hz), 7.13(2H,m), 7.96(2H,m)	(KBr) 1677, 1600, 1508, 1432, 1291, 1251, 1230, 1159, 972, 956, 742
7 6		無色粉末状結晶 132.0~135.0°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.84(2H,m), 1.95(1H,m), 2.40~2.51 (3H,m), 2.60(4H,m), 3.16(4H,m), 3.28(1H,m), 3.36(3H,s), 3.62(5H,m), 3.69(1H,m), 4.39(1H,t, J=3.9Hz), 6.61(1H,d, J=2.9Hz), 6.71(1H,d, J= 2.9Hz), 6.82(2H,m), 7.19(2H,m)	(KBr) 2954, 2361, 1603, 1500, 1412, 1348, 1303, 1258, 1146, 1068, 812, 741

\*…特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

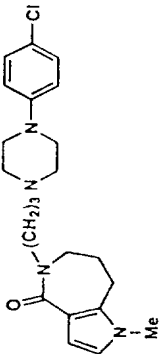
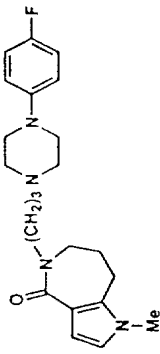


表 20

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( )…測定方法
77		淡黄色油状物	(400MHz) 1.84(2H, quint, J=7.3Hz), 1.95(1H, m), 2.40~2.50(3H, m), 2.62(4H, m), 3.12(4H, m), 3.28(1H, dd, J=8.4Hz, 14.9Hz), 3.36 (3H, s), 3.58~3.65(5H, m), 3.69(1H, dd, J= 9.0Hz, 14.9Hz), 4.39(1H, t, J=3.9Hz), 6.60 (1H, d, J=2.9Hz), 6.71(1H, d, J=2.9Hz), 6.82~6.90(2H, m), 6.90~6.98(2H, m)	(fil m) 2943, 2819, 1609, 1541, 1509, 1480, 1234, 1163, 1073, 951, 816, 748
78		無色板状晶 175.5~177.0 °C (ジクロロメタン -ヘキサン)	(400MHz) 1.82(2H, quint, J=7.3Hz), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.59(4H, m), 3.11(4H, m), 3.60(2H, t, J=7.3Hz), 3.61(3H, s), 3.71(2H, d, J=6.9Hz), 6.09(1H, m), 6.64~6.69(2H, m), 6.75(1H, d, J=2.9Hz), 6.86(2H, m), 6.94(2H, m)	(KBr) 2822, 1594, 1511, 1471, 1450, 1420, 1386, 1344, 1295, 1254, 1244, 1230, 1161, 1003, 927, 825, 780, 735
79		無色板状晶 171.5~172.5°C (ジクロロメタン -ヘキサン)	(400MHz) 1.84(2H, m), 2.42(2H, m), 2.58(4H, m), 3.15(4H, m), 3.54~3.68(5H, m), 3.71 (2H, d, J=6.8Hz), 6.09(1H, m), 6.62~ 6.72(2H, m), 6.75(1H, d, J=2.7Hz), 6.82(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(2H, d, J= 8.6Hz),	(KBr) 1593, 1498, 1449, 1387, 1246, 1160, 924, 818, 732
80		淡黄色油状物	(400MHz) 1.74~1.93(6H, m), 2.17(2H, m), 2.42 (2H, m), 3.00(2H, m), 3.20(1H, m), 3.52~ 3.63(5H, m), 3.71(2H, d, J=6.9Hz), 6.11 (1H, m), 6.60~6.69(2H, m), 6.74(1H, d, J= 2.9Hz), 7.13(2H, m), 7.95(2H, m)	(fil m) 2945, 1677, 1597, 1498, 1470, 1427, 1262, 1229, 1157, 976, 854, 744

\*…特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

表 2 1

化合物 番号	構 造 式	性 状 融点 (再結晶溶媒)	N M R (δ ppm) *	I R (cm <sup>-1</sup> ) ( ) …測定方法
8 1		無色粉末状結晶 133.0-134.0°C (酢酸エチル- ヘキサン)	(400MHz) 1.83(2H, m), 2.11(2H, m), 2.45(2H, m) 2.60(4H, m), 2.78(2H, t, J=6.9Hz), 3.16(4H, m), 3.45(2H, m), 3.49(3H, s), 3.58(2H, t, J=7.3Hz), 6.55(1H, d, J= 3.0Hz), 6.68(1H, d, J=3.0Hz), 6.82 (2H, m), 7.19(2H, m)	(KBr) 2927, 1607, 1501, 1480, 1432, 1356, 1309, 1251, 1170, 1142, 948, 811, 722
8 2		淡黄色油状物	(400MHz) 1.83(2H, m), 2.11(2H, m), 2.45(2H, m), 2.61(4H, m), 2.78(2H, t, J=6.9Hz), 3.12 (4H, m), 3.44(2H, m), 3.49(3H, s), 3.58 (2H, t, J=7.3Hz), 6.54(1H, d, J=3.0Hz), 6.68(1H, d, J=3.0Hz), 6.82~6.90(2H, m), 6.90~6.98(2H, m)	(film) 2942, 2817, 1604, 1509, 1480, 1449, 1233, 1162, 816, 719

\* …特に指定のない場合は、CDCl<sub>3</sub>中、TMSを内部標準として測定

- 97 -

## 実施例 80

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物57)の光学活性カラムを用いた両光学活性体の分離(化合物83及び化合物84)：

化合物57のメタノール溶液(50mg/ml) 20 $\mu$ lを高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLCという)[カラム：CHIRALPAC AD 4.6 $\phi$ ×250mm(ダイセル化学工業社製)、カラム温度：40℃、移動相：ヘキサン/エタノール/メタノール/ジエチルアミン=70/10/20/0.1、流速：0.4ml/分、検出：240nm]に注入して溶出画分を分取した。この操作を7回繰り返し、溶出液をそれぞれ減圧濃縮して、純粋な両光学活性体を各1.2mg得た。

化合物83(無色粉末状結晶)：第1溶出画分より(溶出時間約14分)

$[\alpha]^{20}_D -7.27^\circ$  (C=3.00、MeOH)

化合物84(無色粉末状結晶)：第2溶出画分より(溶出時間約18分)

$[\alpha]^{20}_D +7.30^\circ$  (C=2.96、MeOH)

化合物83のL-(+)-酒石酸塩のX線結晶構造解析の結果から、化合物83の8位の立体配置は(S)体であることが明らかになった。

## 実施例 81

5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物57)の光学活性酸による光学分割(化合物83の合成)：

化合物57、20.0g(50mmole)をメタノール(160ml)に熱時溶解し、冷後、L-(+)-酒石酸 7.50g(50mmole)を加えた。接種して室温で24時間攪拌後、析出した結晶を濾取した。11.8gの無色結晶が得られた。この結晶をDMF(59ml)に熱時溶解し、冷却後、エタノール(59ml)を加え、接種して室温で21時間攪拌し、析出した結晶を濾取して

- 98 -

8.49 gの無色結晶が得られた。冷却した1規定水酸化ナトリウム水溶液中へ攪拌下にこの結晶を加えて攪拌した。反応混合物をクロロホルムで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた無色結晶を2-プロパノールより2回再結晶して4.75 g (収率 24%)の無色結晶を得た。この結晶をHPLCで分析 (条件は実施例80と同じ) し、化合物83であることを確認した。

## 実施例 82

化合物17の(R)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールを用いた不斉還元による(-)-(S)-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン (化合物83)の合成:

反応器に化合物17、1.28 g (5 mmol) およびモレキュラーシーブス4A (粉末) 1.0 gを入れ、真空ポンプで乾燥後、アルゴンガスで置換した。これにトルエン 25 mlを加え、氷冷した後、(R)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール 277 mg (1 mmol)のトルエン (4 ml)溶液、次いで、1.11 M-ボランジメチルスルフィド錯体のトルエン溶液 (9.5 ml, 10.5 mmol)を滴下した。反応混合物を3℃で4時間攪拌した後、飽和食塩水を加え濾過した。濾液に酢酸エチルを加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 塩化メチレン: メタノール=30:1)で精製して887 mgの無色結晶を得た。

上記で得た結晶 850 mg、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 624 mg (3.47 mmol)、炭酸カリウム 911 mg (6.6 mmol)、ヨウ化カリウム 990 mg (6.6 mmol)のアセトニトリル (16.5 ml)懸濁液を6時間還流した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に飽和炭酸水素

- 99 -

ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出（2回）した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；塩化メチレン：メタノール＝20：1→10：1）で精製して 1.01 g の結晶を得た。得られた結晶を 2-プロパノールから 2 回再結晶を行い、標題化合物 649 mg（HPLC 分析により、光学純度 99.0% e.e.）を得た。

融点：167.5～168.5℃

### 実施例 83

化合物 33 の (R) - 3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールを用いた不斉還元による (S) - 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン（化合物 83）の合成：

反応器に化合物 33、884 mg (2.22 mmole) およびモレキュラーシーブス 4A（粉末）450 mg を入れ、真空ポンプで乾燥後、アルゴンガスで置換した。これにトルエン（11 ml）を加え、氷冷攪拌下に、(R) - 3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール 123 mg (0.44 mmole) のトルエン（2 ml）溶液、1.11 M-ボランジメチルスルフィド錯体のトルエン溶液（12 ml, 13.3 mmole）を順に滴下した。反応混合物を 2℃で 6 時間攪拌した後、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出（2回）した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリル 26.4 ml とトリエチルアミン 8.8 ml を加え、室温で 40 時間攪拌した後、減圧濃縮した。実施例 82 と同様に後処理、精製を行い、標題化合物 355 mg（HPLC 分析により、光学純度 99.0% e.e.）を得た。

### 実施例 84

- 100 -

化合物 17 のルテニウム錯体を用いた不斉水素移動反応による (一) - (S) - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 8 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン (化合物 83) の合成:

ジ- $\mu$ -クロロビス [ $\eta$ -メシチレン] クロロルテニウム 58 mg (0.1 mmole)、(1S, 2S) - N - (p-トリルスルホニル) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン 73 mg (0.2 mmole) およびトリエチルアミン 40 mg (0.4 mmole) の 2-プロパノール懸濁液 (50 ml) を 80°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 60°C で減圧濃縮し、乾燥して、ルテニウム錯体を調製した。

化合物 17、1.28 g (5 mmole)、ギ酸-トリエチルアミン共沸混合物 (5 : 2 モル比) 2.5 ml の THF (8 ml) 溶液に上記で得たルテニウム錯体 33 mg (0.05 mmole) を加え、室温で 72 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、半飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 塩化メチレン : メタノール = 30 : 1) で精製して 249 mg の淡褐色結晶を得た。

上記で得た結晶 240 mg、1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン 184 mg (1.02 mmole)、炭酸カリウム 257 mg (1.86 mmole)、ヨウ化カリウム 279 mg (1.86 mmole) およびアセトニトリル (5 ml) を用い、実施例 82 と同様に反応、後処理、精製を行い、標題化合物 170 mg (HPLC 分析により、光学純度 99.6% e.e.) を得た。

#### 実施例 85

化合物 33 のルテニウム錯体を用いた不斉水素移動反応による (一) - (S) - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 8 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン (化合物 83) の合成:

化合物 33、955 mg (2.4 mmole)、ギ酸-トリエチルアミン共沸混合物 (5 : 2 モル比) 1.2 ml の THF (3.8 ml) 溶液に実施例 84 で

- 101 -

得たルテニウム錯体 16 mg (0.024 mmole) を加え、室温で90時間攪拌した。実施例82と同様に後処理、精製を行い、標題化合物 160 mg (HPLC分析により、光学純度 98.0% e.e.) を得た。

#### 実施例 86

化合物33の(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールを用いた不斉還元による(+)-(R)-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物84)の合成:

化合物33、398 mg (1.0 mmole)、モレキュラーシーブス4A(粉末) 250 mg、(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール 56 mg (0.2 mmole)、1.10 M-ボランジメチルスルフィド錯体のトルエン溶液(4.1 ml, 4.5 mmole) およびトルエン(5.4 ml)を用い、実施例83と同様の方法により標題化合物 90 mg (HPLC分析により、光学純度 98.6% e.e.) を得た。

融点: 167.5~168.5°C

#### 実施例 87

化合物33のルテニウム錯体を用いた不斉水素移動反応による(+)-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン(化合物84)の合成:

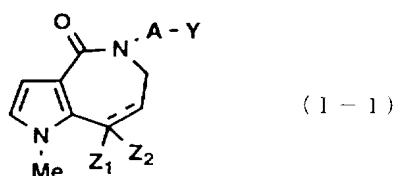
化合物33、1.59 g (4 mmole)、ギ酸-トリエチルアミン共沸混合物(5:2モル比) 2 mlのTHF(6.4 ml)溶液、ルテニウム錯体 27 mg (0.04 mmole) [(1S,2S)-N-(p-トリルスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミンに換え、(1R,2R)-N-(p-トリルス

- 102 -

ルホニル) - 1,2-ジフェニルエチレンジアミンを用いる以外は、実施例 84 と同様の方法で調製したもの] を用い、実施例 85 と同様の方法により、標題化合物 161mg (HPLC分析により、光学純度 99.7% e.e.) を得た。

### 実施例 88

上記実施例 1～87 のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-1) で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (1) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (2) 5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (3) 1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (4) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (5) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン)



- 103 -

- (6) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン)
- (7) 1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン)
- (8) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン)
- (9) 8,8-ビス(エチルチオ)-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (10) 8,8-ビス(エチルチオ)-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (11) 8,8-ビス(エチルチオ)-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (12) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8,8-ビス(エチルチオ)-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (13) 8-ヒドロキシイミノ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (14) 5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシイミノ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (15) 8-ヒドロキシイミノ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラ

- 104 -

- ジン-1-イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ  
[3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (16) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ピル] - 8-ヒドロキシミノ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキ  
サヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (17) 8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジ  
ン-1-イル] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒ  
ドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (18) 5-[3-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロ  
ピル] - 8-ヒドロキシ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒド  
ロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (19) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル]  
プロピル] - 8-メトキシ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒ  
ドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (20) 5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジノ] プロピル]  
- 8-メトキシ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ  
[3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (21) 5-[3-[4-(3-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プ  
ロピル] - 8-メトキシ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒド  
ロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (22) 5-[2-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] エ  
チル] - 8-メトキシ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ  
ピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (23) 5-[4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プ  
チル] - 8-メトキシ-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ  
ピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (24) 8-メトキシ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1  
-イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2  
-c] アゼピン-4-オン

- 105 -

- (25) 8-メトキシ-5-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (26) 8-メトキシ-1-メチル-5-[3-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (27) 8-メトキシ-5-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (28) 5-[3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (29) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-メトキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (30) 8-エトキシ-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (31) 8-エトキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (32) 8-エトキシ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (33) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-エトキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (34) 8-ベンジルオキシ-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサ

- 106 -

サヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン

- (35) 8-ベンジルオキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (36) 8-ベンジルオキシ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル]-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (37) 8-ベンジルオキシ-5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (38) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (39) 5-[3-[4-(3-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (40) 5-[2-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] エチル]-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (41) 5-[4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (42) 1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (43) 5-[3-[4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (44) 1-メチル-5-[3-[4-(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-

- 107 -

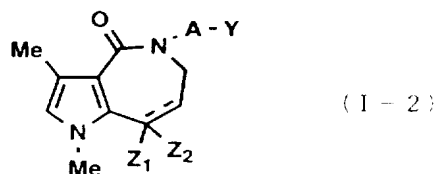
- イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (45) 5-[3-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (46) 5-[3-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (47) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (48) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (49) 5-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジノ] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (50) 5-[3-[4-(3-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (51) 5-[2-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] エチル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (52) 5-[4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (53) 1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン

- 108 -

- (54) 5-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (55) 1-メチル-5-[3-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (56) 5-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (57) 5-[3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (58) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

## 実施例 89

上記実施例1～87のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式(I-2)で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (59) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン)
- (60) 8,8-ビス(エチルチオ)-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,

- 109 -

- 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (61) 8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (62) 8-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (63) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 8-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (64) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 8-ヒドロキシ-1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (65) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 8-メトキシ-1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (66) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 8-メトキシ-1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (67) 5-[4-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 8-メトキシ-1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (68) 8-メトキシ-5-[3-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1, 3-ジメチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (69) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-

- 110 -

- 3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 8-メトキシ-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (70) 8-エトキシ-5- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (71) 8-ベンジルオキシ-5- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (72) 5- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (73) 5- [3- [4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (74) 1,3-ジメチル-5- [3- (4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル] - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (75) 5- [3- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (76) 5- [3- [4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (77) 5- [3- [4- (6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (78) 5- [3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ



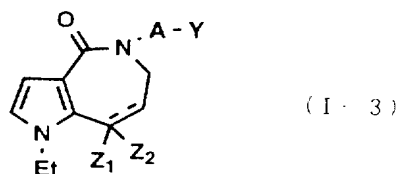
- 111 -

ロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン

- (79) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]  
プロピル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピ  
ロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (80) 5-[4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]  
ブチル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ  
[3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (81) 1,3-ジメチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)  
プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] ア  
ゼピン-4-オン
- (82) 5-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]  
プロピル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロ  
ロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (83) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブ  
ロピル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ  
[3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (84) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-  
3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1,3-ジメチル-1,4,5,6,7  
,8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン

## 実施例 90

上記実施例 1～87のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-3) で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (85) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブ

- 112 -

- ロピル] - 1 - エチル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン - 8 - スピロ - 2' - (1', 3' - ジチオラン)
- (86) 1 - エチル - 8, 8 - ビス (エチルチオ) - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (87) 1 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 5 - [3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (88) 1 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 5 - [3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (89) 5 - [3 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (90) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジノ] プロピル] - 8 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (91) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 8 - メトキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (92) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 8 - メトキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (93) 1 - エチル - 8 - メトキシ - 5 - [3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (94) 5 - [3 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プ

- 113 -

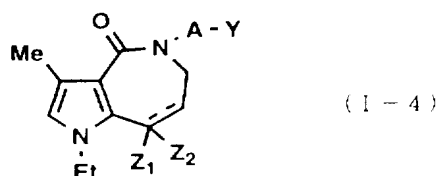
- ロピル] - 1 - エチル - 8 - メトキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (95) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジノ] プロピル] - 8 - メトキシ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (96) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (97) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (98) 1 - エチル - 5 - [3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (99) 5 - [3 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1 - エチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (100) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジノ] プロピル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (101) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (102) 1 - エチル - 5 - [3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン
- (103) 1 - エチル - 5 - [3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン

- 114 -

- (104) 1-エチル-5-[3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (105) 1-エチル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (106) 1-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

## 実施例 91

上記実施例 1～87のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-4) で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (107) 1-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (108) 1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチアン)
- (109) 1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

- 115 -

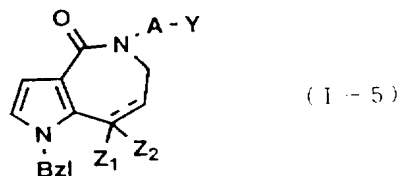
- (110) 1-エチル-8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (111) 1-エチル-8-ヒドロキシ-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (112) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-エチル-8-ヒドロキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (113) 1-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (114) 1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (115) 1-エチル-5-[4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-メトキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (116) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (117) 1-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-メトキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (118) 1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

- 116 -

- (119) 1-エチル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (120) 1-エチル-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (121) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-エチル-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (122) 1-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (123) 1-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (124) 1-エチル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (125) 1-エチル-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (126) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-エチル-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (127) 1-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

- 117 -

上記実施例 1～87 のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-5) で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (128) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (129) 1-ベンジル-8,8-ビス(エチルチオ)-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (130) 1-ベンジル-8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (131) 1-ベンジル-8-ヒドロキシ-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (132) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (133) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (134) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジ

- 118 -

- ン-1-イル] プロピル] -8-メトキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサ  
ヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (135) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラ  
ジン-1-イル] プロピル] -8-メトキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキ  
サヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (136) 1-ベンジル-8-メトキシ-5-[3-(4-フェニルピペラジン  
-1-イル) プロピル] -1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3  
,2-c] アゼピン-4-オン
- (137) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン  
-1-イル] プロピル] -8-メトキシ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒ  
ドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (138) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイ  
ソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] -8-メトキシ-  
1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-  
オン
- (139) 1-ベンジル-8-エトキシ-5-[3-[4-(4-メトキシフェ  
ニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] -1,4,5,6,7,8-ヘキサ  
ヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (140) 1-ベンジル-8-ベンジルオキシ-5-[3-[4-(4-フルオ  
ロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] -1,4,5,6,7,8-  
ヘキサヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-4-オン
- (141) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ  
ン-1-イル] プロピル] -1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2  
-c] アゼピン-4-オン
- (142) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラ  
ジン-1-イル] プロピル] -1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,  
2-c] アゼピン-4-オン
- (143) 1-ベンジル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プ  
ロピル] -1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,2-c] アゼピン-



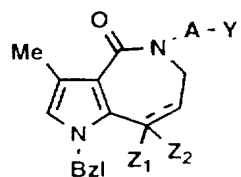
- 119 -

4-オン

- (144) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (145) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (146) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (147) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (148) 1-ベンジル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (149) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (150) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

## 実施例 93

上記実施例 1～87 のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-6) で表される以下の化合物が得られる。



(I-6)

(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (151) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8,8-ビス(エチルチオ)-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (152) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (153) 1-ベンジル-8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (154) 1-ベンジル-8-ヒドロキシ-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (155) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (156) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (157) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (158) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (159) 1-ベンジル-8-メトキシ-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒド

- 121 -

ロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン

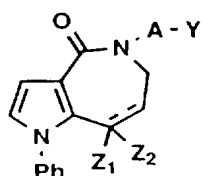
- (160) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-3-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (161) 1-ベンジル-8-エトキシ-5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (162) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (163) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (164) 1-ベンジル-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (165) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (166) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (167) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン
- (168) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 2-c] アゼピン-4-オン

- 122 -

- (169) 1-ベンジル-3-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (170) 1-ベンジル-5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (171) 1-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-3-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

## 実施例 94

上記実施例 1～87のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-7) で表される以下の化合物が得られる。



(I-7)

(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (172) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (173) 8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (174) 8-ヒドロキシ-1-フェニル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

- 123 -

- (175) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (176) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (177) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (178) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (179) 8-メトキシ-1-フェニル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (180) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (181) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-メトキシ-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (182) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (183) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

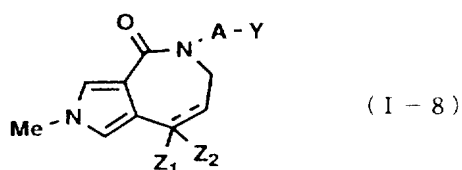
- 124 -

- (184) 1-フェニル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (185) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (186) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (187) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (188) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (189) 1-フェニル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (190) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (191) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-1-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

## 実施例 95

上記実施例 1～87のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-8) で表される以下の化合物が得られる。

- 125 -



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (192) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン-8-スピロ-2'-(1',3'-ジチオラン)
- (193) 8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (194) 8-ヒドロキシ-2-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (195) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (196) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (197) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (198) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (199) 8-メトキシ-2-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン

- 126 -

- 1-イル) プロピル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (200) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 8-メトキシ-2-メチル-2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (201) 8-エトキシ-5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (202) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (203) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (204) 2-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル] - 2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (205) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (206) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (207) 5-[3-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] アゼピン-4-オン
- (208) 5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 2-メチル-2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピロロ



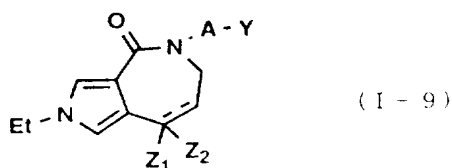
- 127 -

[3,4-c] アゼピン-4-オン

- (209) 2-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c] アゼピン-4-オン
- (210) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c] アゼピン-4-オン
- (211) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジノ] プロピル]-2-メチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c] アゼピン-4-オン

## 実施例 96

上記実施例1～87のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式(I-9)で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

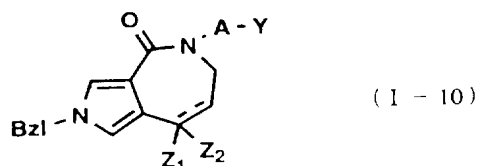
- (212) 2-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-8-ヒドロキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c] アゼピン-4-オン
- (213) 2-エチル-8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c] アゼピン-4-オン
- (214) 2-エチル-8-ヒドロキシ-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c] アゼピン-4-オン
- (215) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プ

- 128 -

- ロピル] - 2-エチル-8-ヒドロキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (216) 2-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (217) 2-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (218) 2-エチル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (219) 2-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (220) 2-エチル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (221) 2-エチル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (222) 2-エチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (223) 5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-エチル-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (224) 2-エチル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン

## 実施例 97

上記実施例 1～87 のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-10) で表される以下の化合物が得られる。



(式中、点線、A、Y、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)

- (225) 2-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (226) 2-ベンジル-8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (227) 2-ベンジル-5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (228) 2-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-メトキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (229) 2-ベンジル-5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (230) 2-ベンジル-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン
- (231) 2-ベンジル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-8-ヒドロキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]アゼピン-4-オン

- 130 -

ロピル] - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

(232) 2 - ベンジル - 5 - [3 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

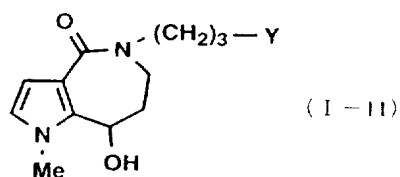
(233) 2 - ベンジル - 5 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

(234) 2 - ベンジル - 5 - [3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

(235) 2 - ベンジル - 5 - [3 - [4 - (6 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジノ] プロピル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] アゼピン - 4 - オン

### 実施例 98

上記実施例 1 ~ 87 のいずれか、あるいは、それらに準じた方法により、一般式 (I-11) で表される以下の化合物が得られる。



(式中、Yは前記した意味を有する)

(236) 5 - [3 - [4 - (2 - フロイル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 8 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン

(237) 5 - [3 - [4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] ピペリジノ] プロピル] - 8 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピロロ [3, 2 - c] アゼピン - 4 - オン

- 131 -

- (238) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (239) 5-[3-[4-(6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (240) 5-[3-[3-(4-フルオロベンゾイル)ピロリジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (241) 5-[3-[4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (242) 5-[3-[4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチレン]ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン
- (243) 5-[3-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]ピペリジノ]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン

### 試験例

本発明化合物について、その抗セロトニン(5-HT)作用と抗 $\alpha_1$ 作用を以下に示す試験方法により調べた。代表化合物についての結果を表22に示す。

#### (1) 抗セロトニン(5-HT)作用：

ハートレー系雄性モルモット(体重300~500g)の上部腸間膜動脈を摘出し、螺旋上に切断した標本を95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスで飽和した37℃タイロイド液の入ったマグヌス管内に0.3gの負荷をかけて懸垂し、等尺性トランスデューサー(シンコー製、UL-10)及び圧力用プリアンプ(シンコ

- 132 -

一製、DSA-605A)を用いて張力変化を測定し、ペン書きレコーダー(ナショナル製、VP-6537A)上に記録した。 $10^{-5}$ Mのセロトニン(5-HT)による収縮を100%として、被検薬存在時( $10^{-8}$ M、 $10^{-7}$ M、 $10^{-6}$ M)の $10^{-5}$ Mの5-HTによる収縮率を求め、これを抗5-HT作用とした。

(2) 抗 $\alpha_1$ 作用:

ハートレー系雄性モルモット(体重300~500g)の胸部大動脈を摘出し、螺旋上に切断した標本を95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>の混合ガスで飽和した37℃タイロッド液の入ったマグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂し、等尺性トランスデューサー(日本光電製、TB-612J)及び圧力用プリアンプ(日本光電製、AP-620G)を用いて張力変化を測定し、熱書きレコーダー(日本光電製、WT-647G)上に記録した。 $10^{-5}$ Mのノルエピネフリン(NE)による持続的な収縮を100%として、被検薬存在時( $10^{-8}$ M、 $10^{-7}$ M)の収縮率を求め、これを $\alpha_1$ 作用とした。

- 133 -

表 2 2

化合物番号	抗5-HT作用 (対照に対する%)			抗 $\alpha_1$ 作用 (対照に対する%)	
	$10^{-8}$ M	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-8}$ M	$10^{-7}$ M
50	67.5	25.1	NT	67.1	34.2
52 *	75.5	20.9	NT	96.8	75.8
53	NT	87.1	48.2	86.1	60.1
55	NT	59.5	11.0	97.6	73.5
56	NT	90.2	47.9	96.7	71.4
57	54.6	12.0	7.5	100	91.4
59	48.5	12.5	NT	81.6	47.3
61	NT	74.3	37.3	96.1	39.4
62	NT	50.6	11.1	95.0	31.7
73	90.7	54.7	14.9	99.3	94.0
75	NT	71.7	25.2	98.3	70.3
76	NT	35.5	7.2	98.9	88.1
79	78.3	31.8	NT	94.8	58.1
82	35.2	8.4	NT	87.6	37.6
83	42.0	8.7	NT	99.9	93.0
84	82.0	61.9	11.9	100	92.4

NT --- 試験を実施しなかった。

\* --- 試験化合物として、二塩酸塩を用いた。

- 134 -

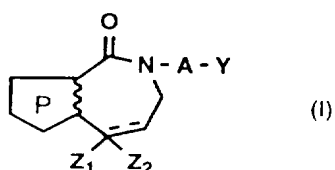
## 産業上の利用可能性

本発明のピロロアゼピン誘導体 (I) 及びそれらの塩は、強力なセロトニン 2 遮断作用を有し、かつ、安全性が高いものであった。したがって、本発明によれば、セロトニン 2 受容体拮抗作用を利用する薬剤、例えば、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系疾患治療剤が提供される。また、本発明化合物中には、 $\alpha_1$  遮断作用を併有するものも含み、このような化合物は副作用の少ない降圧剤としても有効であるため、広く循環器系疾患治療剤として極めて有効である。



- 135 -  
請 求 の 範 囲

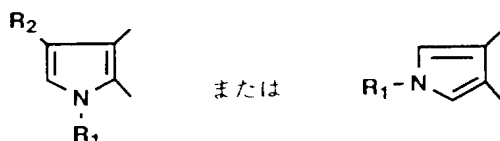
1. 次の一般式 (I)



[式中、



で示される環Pは、次の構造、

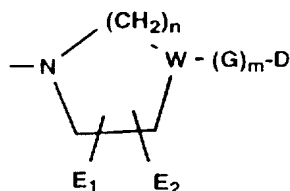


(ここで、 $R_1$ はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示し、 $R_2$ は、水素原子またはアルキル基を示す)で示されるピロール環を意味し、点線は結合の存在または不存在を示す。点線結合が存在する場合、 $Z_2$ は存在せず、 $Z_1$ は水素原子を示す。点線結合が存在しない場合、 $Z_1$ 、 $Z_2$ はともに水素原子； $Z_1$ が水素原子で $Z_2$ が基 $OR_3$ （ここで、 $R_3$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアルキル基を示す）； $Z_1$ と $Z_2$ がともに基 $SR_4$ （ここで、 $R_4$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す）； $Z_1$ 、 $Z_2$ が一緒になって酸素原子、基 $NOR_5$ （ここで、 $R_5$ は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す）または基

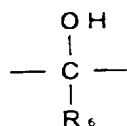
- 136 -



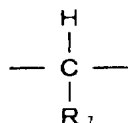
(式中、Lは置換されていてもよいエチレン基または置換されていてもよいトリメチレン基を示す)のいずれかを示す。Aは、アルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を示し、Yは、基



(ここで、WはCH、C=または窒素原子を示し、WがCHを示す場合、mは0または1、nは1または2を示し、Gは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、基



(ここで、R<sub>6</sub>は置換されていてもよいアリール基を示す)、基



(ここで、R<sub>7</sub>は水酸基、アルコキシ基またはアラルキルオキシ基を示す)または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、WがC=を示す場合、mは1、nは1または2を示し、Gは基



(ここで、二重結合はWで結合しており、R<sub>8</sub>は置換されていてもよいアルキル基、

- 137 -

置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す)を示し、Wが窒素原子を示す場合、mは0または1、nは2または3を示し、Gはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、または基  $-CHR_9-$  (ここで、 $R_9$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す)を示し、 $E_1$ 、 $E_2$ はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基を示し、Dは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す]

で表わされるピロロアゼピン誘導体またはその塩。

2. 一般式 (I) 中、 $Z_1$ が水素原子及び $Z_2$ が基 $OR_3$  (ここで、 $R_3$ は前記した意味を有する)を示す請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

3. 一般式 (I) 中、 $Z_1$ が水素原子及び $Z_2$ が水酸基である請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

4. 一般式 (I) 中、 $Z_1$ 及び $Z_2$ がともに水素原子である請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

5. 一般式 (I) 中、点線結合が存在し、 $Z_1$ が水素原子である請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

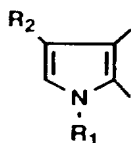
6. 一般式 (I) 中、Aがトリメチレン基である請求の範囲第1、2、3、4または5項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

7. 一般式 (I) 中、Wが窒素原子、mが0、nが2及びDが置換されてもよいフェニル基を示す請求の範囲第1、2、3、4、5または6項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

- 138 -

8. 一般式 (I) 中、 $E_1$  及び  $E_2$  がそれぞれ水素原子を示す請求の範囲第 1、2、3、4、5、6 または 7 項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

9. 一般式 (I) 中、環 P が次の式



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は前記した意味を有する)

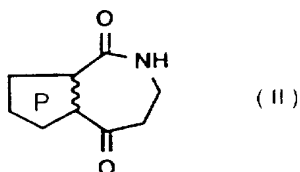
を示す請求の範囲第 1、2、3、4、5、6、7 または 8 項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩。

10. 8-ヒドロキシ-1-メチル-5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン、5-[3-[4-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン、8-ヒドロキシ-5-[3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン、5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン、5-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン-4-オン、5-[3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-1-メチル

- 139 -

－1,4,5,6,7,8－ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン－4－オン、  
 5－[3－[4－(4－フルオロフェニル)ピペラジーン－1－イル]プロピル]  
 －1－メチル－1,4,5,6,7,8－ヘキサヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン  
 －4－オン および 5－[3－[4－(4－フルオロフェニル)ピペラジーン－1  
 －イル]プロピル]－8－ヒドロキシー－1－メチル－1,4,5,6,7,8－ヘキサ  
 ヒドロピロロ[3,2-c]アゼピン－4－オンから選ばれる化合物またはその光  
 学活性体。

### 1 1. 一般式 (II)



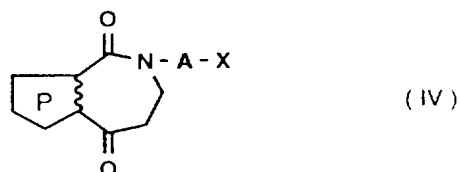
(式中、環Pは前記した意味を有する)

で表わされる化合物に一般式 (III)



(式中、Aは前記した意味を有し、XおよびX<sub>1</sub>は同一または異なる脱離基を示す)

で表わされる化合物を反応させて一般式 (IV)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

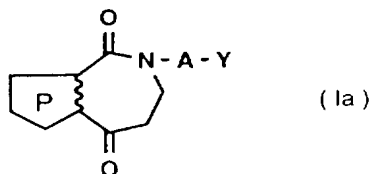
で表わされる化合物とし、次いで一般式 (V)

- 140 -



(式中、Yは前記した意味を有する)

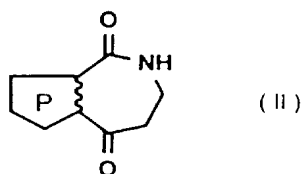
で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ia)



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

## 12. 一般式 (II)



(式中、環Pは前記した意味を有する)

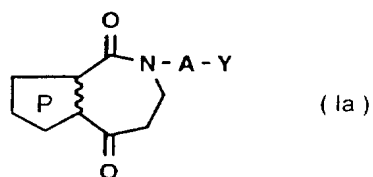
で表わされる化合物に一般式 (VI)



(式中、A、XおよびYは前記した意味を有する)

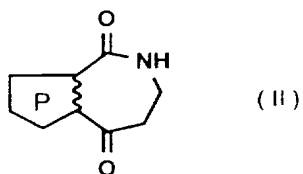
で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ia)

- 141 -

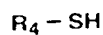


(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

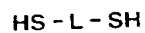
### 13. 一般式 (II)



(式中、環Pは前記した意味を有する)  
で表わされる化合物に一般式 (VIIa) または (VIIb)

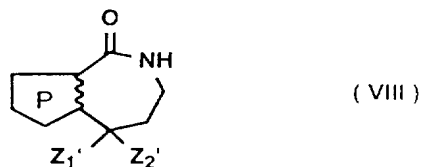


( VIIa )



( VIIb )

(式中、Lおよび $R_4$ は前記した意味を有する)  
で表わされる化合物を反応させて一般式 (VIII)



[式中、 $Z_1'$ および $Z_2'$ は、ともに基 $-SR_4$  (ここで、 $R_4$ は前記した意味を有する) を示すかまたは一緒になって基 $-S-L-S-$  (ここで、Lは前記した意

- 142 -

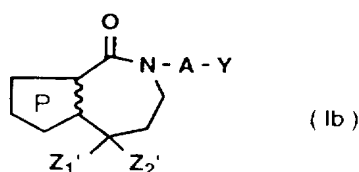
味を有する)を示し、環Pは前記した意味を有する]

で表わされる化合物とし、次いで一般式 (VI)



(式中、A、XおよびYは前記した意味を有する)

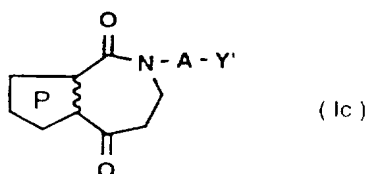
で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ib)



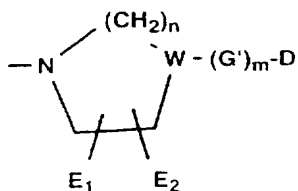
(式中、A、環P、Y、Z<sub>1</sub>' および Z<sub>2</sub>' は前記した意味を有する)

で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

#### 14. 一般式 (Ic)



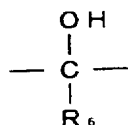
[式中、Y' は



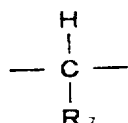
(ここで、G' は、WがCHを示す場合は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、基



- 143 -



(ここで、 $\text{R}_6$ は置換されていてもよいアリール基を示す)、基

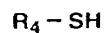


(ここで、 $\text{R}_7$ は水酸基、アルコキシ基またはアラルキルオキシ基を示す) または置換されていてもよい環状もしくは非環状アセタール基を示し、WがC=を示す場合は、基

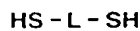


(ここで、二重結合はWで結合しており、 $\text{R}_8$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を示す)を示し、Wが窒素原子を示す場合は、カルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、または基 $-\text{CHR}_9-$ (ここで、 $\text{R}_9$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基を示す)を示し、D、 $\text{E}_1$ 、 $\text{E}_2$ 、mおよびnは前記した意味を有する)を示し、Aおよび環Pは前記した意味を有する]

で表わされるピロロアゼピン誘導体を一般式(VIIa)または(VIIb)



(VIIa)

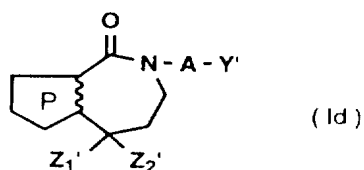


(VIIb)

(式中、Lおよび $\text{R}_4$ は前記した意味を有する)

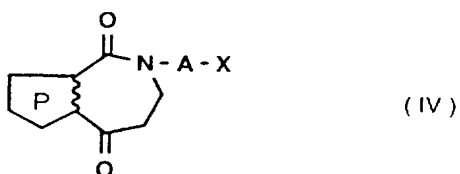
で表わされる化合物と反応させることを特徴とする一般式(Id)

- 144 -



(式中、A、環P、Y'、Z<sub>1</sub>'およびZ<sub>2</sub>'は前記した意味を有する)  
 で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

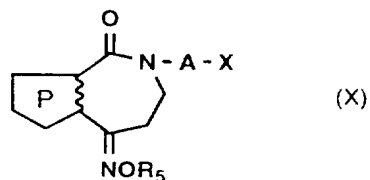
#### 15. 一般式 (IV)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)  
 で表わされる化合物に一般式 (IX)



(式中、R<sub>5</sub>は前記した意味を有する)  
 で表わされるヒドロキシルアミンまたはその誘導体を反応させて一般式 (X)



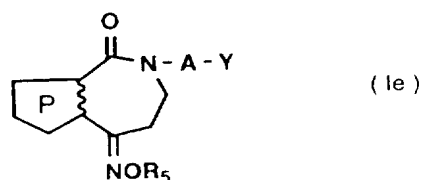
(式中、A、環P、R<sub>5</sub>およびXは前記した意味を有する)  
 で表わされる化合物とし、次いで一般式 (V)



- 145 -

(式中、Yは前記した意味を有する)

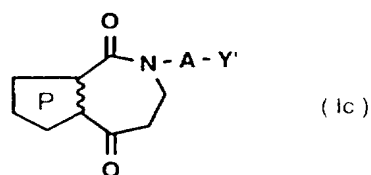
で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ie)



(式中、A、環P、R<sub>5</sub>およびYは前記した意味を有する)

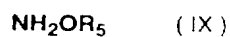
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

#### 16. 一般式 (Ic)



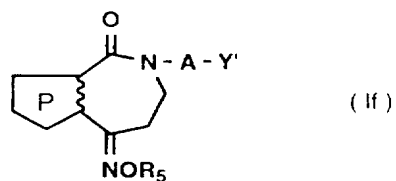
(式中、A、環PおよびY'は前記した意味を有する)

で表わされるピロロアゼピン誘導体に一般式 (IX)



(式中、R<sub>5</sub>は前記した意味を有する)

で表わされるヒドロキシルアミンまたはその誘導体を反応させることを特徴とする一般式 (If)

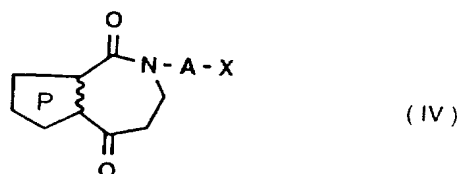


(式中、A、環P、R<sub>5</sub>およびY'は前記した意味を有する)

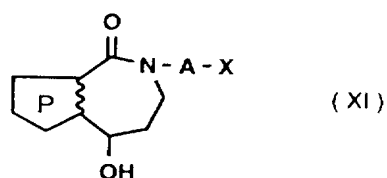
- 146 -

で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

### 17. 一般式 (IV)



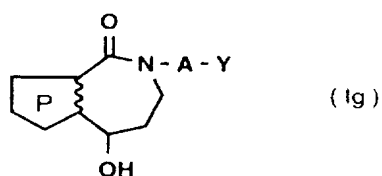
(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)  
で表わされる化合物を還元して、一般式 (XI)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)  
で表わされる化合物とし、次いで一般式 (V)



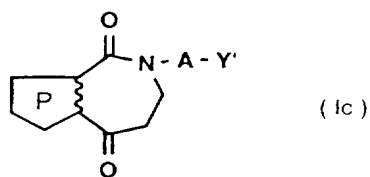
(式中、Yは前記した意味を有する)  
で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ig)



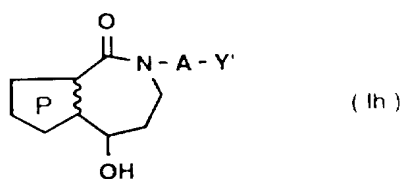
(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

- 147 -

## 18. 一般式 (Ic)

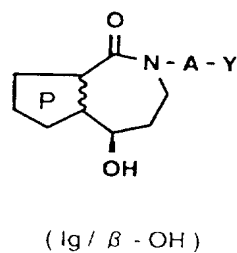
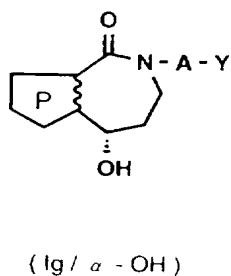


(式中、A、環PおよびY'は前記した意味を有する)  
 で表わされるピロロアゼピン誘導体を還元することを特徴とする一般式 (Ih)



(式中、A、環PおよびY'は前記した意味を有する)  
 で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

19. 請求の範囲第17項記載の製造法において、還元工程で不斉還元を行うことを特徴とする、一般式 (Ig /  $\alpha$ -OH) または (Ig /  $\beta$ -OH)

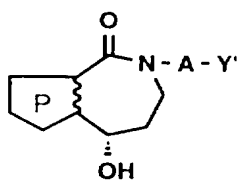
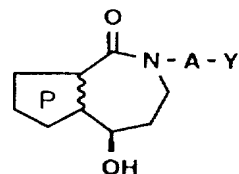


(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
 で表わされるピロロアゼピン誘導体の8 $\alpha$ -ヒドロキシ体または8 $\beta$ -ヒドロキシ体の選択的製造法。

20. 請求の範囲第18項記載の製造法において、還元工程で不斉還元を行うこ

- 148 -

とを特徴とする一般式 (Ih/ $\alpha$ -OH) または (Ih/ $\beta$ -OH)

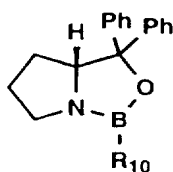
(Ih/ $\alpha$ -OH)(Ih/ $\beta$ -OH)

(式中、A、環PおよびY'は前記した意味を有する)

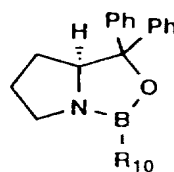
で表わされるピロロアゼピン誘導体の8 $\alpha$ -ヒドロキシ体または8 $\beta$ -ヒドロキシ体の選択的製造法。

21. 不斉還元を光学活性な不斉還元触媒と還元剤を組み合わせることを特徴とする請求の範囲第19項または20項記載の製造法。

22. 不斉還元触媒と還元剤の組み合わせが、一般式 (XIIa) もしくは (XIIb)



(XIIa)

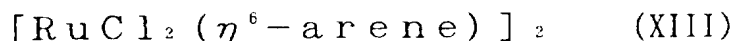


(XIIb)

(式中、R<sub>10</sub>は水素原子、アルキル基またはアリール基を示す)

で表わされる光学活性なオキサザボロリジンと、ボランジメチルスルフィド錯体もしくはボランテトラヒドロフラン錯体との組み合わせである請求の範囲第21項記載のピロロアゼピン誘導体の製造法。

23. 不斉還元触媒と還元剤の組み合わせが、一般式 (XIII)



(式中、areneはベンゼン、トルエン、メシチレン、p-シメンまたはヘキサメチルベンゼンを示す)

- 149 -

で表わされる塩化アレーンルテニウム錯体と一般式 (XIVa) もしくは (XIVb)



(XIVa)

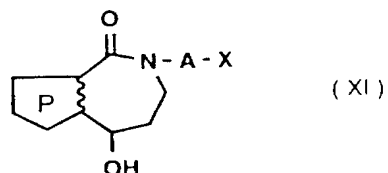


(XIVb)

(式中、 $R_{11}$ は1もしくはそれ以上のメチル基で置換されていてもよいフェニル基、1もしくはそれ以上のメチル基で置換されていてもよいナフチル基を示し、 $R_{12}$ は水素原子またはメチル基を示す)

で表わされる光学活性なアミノスルホンアミド化合物から調製される光学活性ルテニウム錯体とギ酸トリエチルアミン共沸混合物との組み合わせ、または、該光学活性ルテニウム錯体と水酸化ナトリウムおよび2-プロパノールとの組み合わせである請求の範囲第21項記載のピロロアゼピン誘導体の製造法。

#### 24. 一般式 (XI)



(XI)

(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

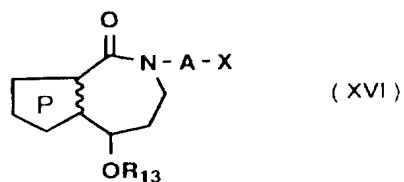
で表わされる化合物に一般式 (XV)



(式中、 $R_{13}$ は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を示し、 $X_2$ は脱離基を示す)

で表わされる化合物を反応させて、一般式 (XVI)

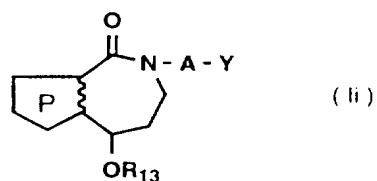
- 150 -



(式中、A、環P、R<sub>13</sub>およびXは前記した意味を有する)  
 で表わされる化合物とし、次いで一般式 (V)

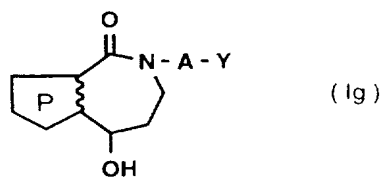


(式中、Yは前記した意味を有する)  
 で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ii)



(式中、A、環P、R<sub>13</sub>およびYは前記した意味を有する)  
 で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

## 25. 一般式 (Ig)



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
 で表わされる化合物に一般式 (XV)

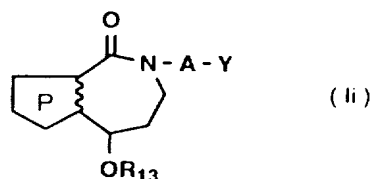




- 151 -

(式中、 $R_{13}$ および $X_2$ は前記した意味を有する)

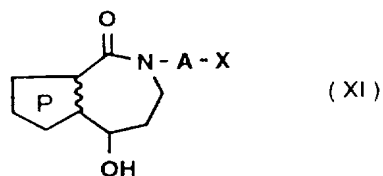
で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ii)



(式中、A、環P、 $R_{13}$ およびYは前記した意味を有する)

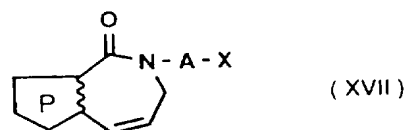
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

## 26. 一般式 (XI)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

で表わされる化合物を脱水処理して、一般式 (XVII)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

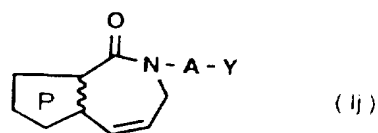
で表わされる化合物とし、次いで一般式 (V)



(式中、Yは前記した意味を有する)

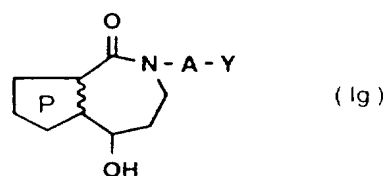
で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ij)

- 152 -

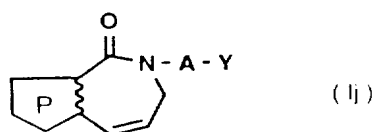


(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

## 27. 一般式 (Ig)

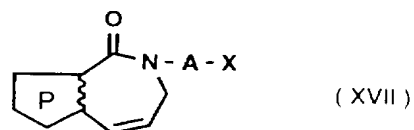


(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
で表わされる化合物を脱水処理することの特徴とする一般式 (Ij)



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

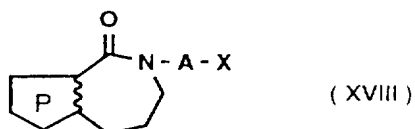
## 28. 一般式 (XVII)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

- 153 -

で表わされる化合物を還元して、一般式 (XVIII)



(式中、A、環PおよびXは前記した意味を有する)

で表わされる化合物とし、次いで一般式 (V)



(式中、Yは前記した意味を有する)

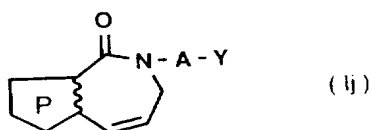
で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式 (Ik)



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

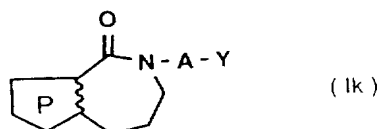
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

## 29. 一般式 (Ij)



(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)

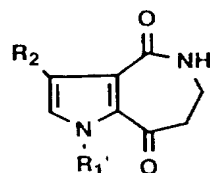
で表わされる化合物を還元することを特徴とする一般式 (Ik)



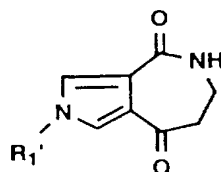
- 154 -

(式中、A、環PおよびYは前記した意味を有する)  
で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

### 30. 一般式 (XIXa) または (XIXb)



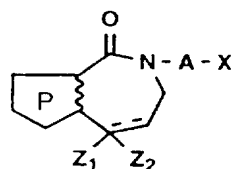
(XIXa)



(XIXb)

(式中、R<sub>1</sub>'は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよいアリール基を示し、R<sub>2</sub>は前記した意味を有する)  
で表わされる医薬品製造のための中間体。

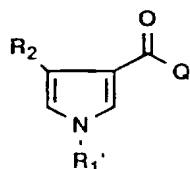
### 31. 一般式 (XX)



(XX)

(式中、点線、A、環P、X、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は前記した意味を有する)  
で表わされる医薬品製造のための中間体。

### 32. 一般式 (XXI)



(XXI)

- 155 -

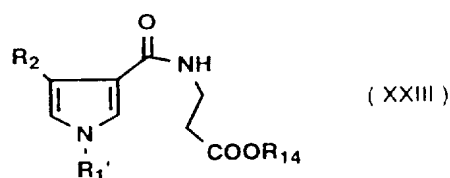
(式中、Qは水酸基、アルコキシ基またはアミノ基と容易に交換しうる脱離基を示し、 $R_1'$ および $R_2$ は前記した意味を有する)

で表わされるピロール-3-カルボン酸またはその誘導体に一般式 (XXII)



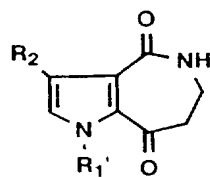
(式中、 $R_{14}$ は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表わされる $\beta$ -アラニンまたはその誘導体を作用させて一般式 (XXIII)

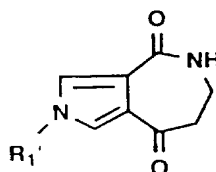


(式中、 $R_1'$ 、 $R_2$ および $R_{14}$ は前記した意味を有する)

で表わされる化合物とし、次いでこの化合物を閉環させることを特徴とする一般式 (XIXa) または (XIXb)



( XIXa )

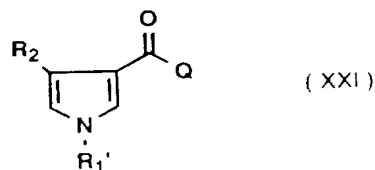


( XIXb )

(式中、 $R_1'$ および $R_2$ は前記した意味を有する)

で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

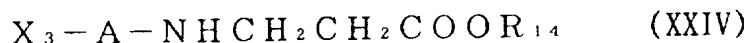
### 3.3. 一般式 (XXI)



- 156 -

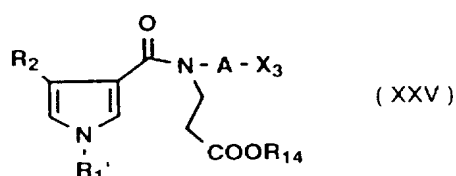
(式中、 $R_{1'}$ 、 $R_2$ および $Q$ は前記した意味を有する)

で表わされるピロール-3-カルボン酸またはその誘導体に一般式 (XXIV)



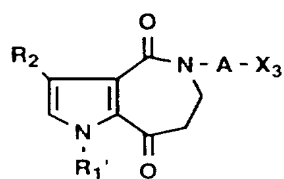
(式中、 $X_3$ は塩素原子または臭素原子を示し、 $A$ および $R_{14}$ は前記した意味を有する)

で表わされる $N$ -置換 $\beta$ -アラニンまたはその誘導体を作用させて一般式 (XXV)

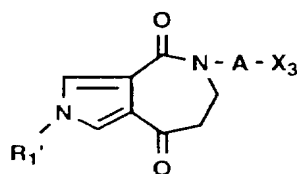


(式中、 $A$ 、 $R_{1'}$ 、 $R_2$ 、 $R_{14}$ および $X_3$ は前記した意味を有する)

で表わされる化合物とし、次いでこの化合物を閉環させることを特徴とする一般式 (IVa') または (IVb')



(IVa')

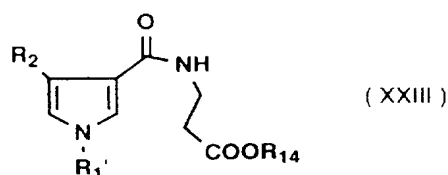


(IVb')

(式中、 $A$ 、 $R_{1'}$ 、 $R_2$ および $X_3$ は前記した意味を有する)

で表わされるピロロアゼピン誘導体の製造法。

### 34. 一般式 (XXIII)

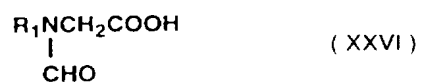


(式中、 $R_{1'}$ 、 $R_2$ および $R_{14}$ は前記した意味を有する)

- 157 -

で表わされる医薬品製造のための中間体。

35. 請求の範囲第32項または第33項記載の製造法において、一般式 (XXI) で表される化合物が、一般式 (XXVI)



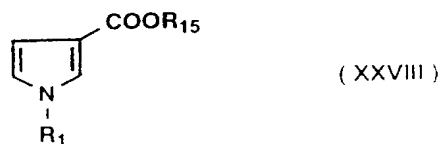
(式中、R<sub>1</sub>は前記した意味を有する)

で表わされる化合物に一般式 (XXVII)



(式中、R<sub>15</sub>はアルキル基、アラルキル基またはアリール基を示す)

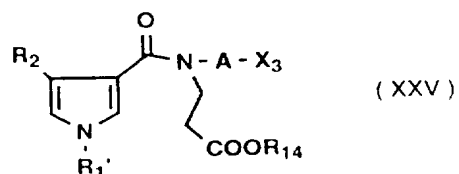
で表わされるプロピオール酸エステルと酸無水物を作用させて得られる次の一般式 (XXVIII)



(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>15</sub>は前記した意味を有する)

で表わされる化合物であるピロロアゼピン誘導体の製造法。

36. 一般式 (XXV)



(式中、A、R<sub>1'</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>14</sub>およびX<sub>3</sub>は前記した意味を有する)

で表わされる医薬品製造のための中間体。

- 158 -

37. 請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

38. 請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩を有効成分として含有する循環器系疾患治療剤。

39. 請求の範囲第1項記載のピロロアゼピン誘導体またはその塩を有効成分として含有するセロトニン2受容体拮抗薬。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03522

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 1-151578, A (Glaxo Group Ltd.), June 14, 1989 (14. 06. 89) & EP, 306323, A	1 - 39
A	JP, 2-160786, A (Glaxo Group Ltd.), June 20, 1990 (20. 06. 90) & EP, 353983, A	1 - 39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 24, 1997 (24. 02. 97)

Date of mailing of the international search report

March 4, 1997 (04. 03. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> C 07 D 4 8 7 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 5 5		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> C 07 D 4 8 7 / 0 4, A 6 1 K 3 1 / 5 5		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 1-151578, A (グラクソ、グループ、リミテッド) 14. 6月. 1989 (14. 06. 89) & E P, 3 0 6 3 2 3, A	1-39
A	J P, 2-160786, A (グラクソ、グループ、リミテッド) 20. 6月. 1990 (20. 06. 90) & E P, 3 5 3 9 8 3, A	1-39
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
24. 02. 97	04.03.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 C 9 2 7 1
	富士 美香 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	